

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 2 2023

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гилязева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Долгов Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авериевич, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартынов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Рустановна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

А.В. БОРСУКОВ, Д.А. ДОРОШЕНКО, А.И. СКУТАРЬ
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Ключевые слова: печень, эластометрия, фиброз, кардиальный цирроз, сердечная недостаточность, сердечно-печеночный синдром, эластография сдвиговых волн, неинвазивный метод.

На сегодняшний день сердечная недостаточность остаётся одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения. Ведущим патогенетическим механизмом сердечной недостаточности является застой по большому кругу кровообращения, обуславливающий поражение одного из главных органов-мишеней – печени. Длительный застой в печени в совокупности с гипоперфузией гепатоцитов со временем приводит к фиброзу печени с последующей трансформацией в так называемый «кардиальный цирроз». «Золотым стандартом» диагностики поражения печени остаётся биопсия с последующим исследованием биоптата, однако существует ряд ограничений, рисков, абсолютных и относительных противопоказаний, ввиду которых проведение инвазивной диагностической процедуры в рутинной клинической практике невозможно. В последние годы в медицинском сообществе большое внимание уделяется инновационному неинвазивному методу диагностики фиброза печени – ультразвуковой эластометрии. На сегодняшний день существует несколько видов данной методики, наиболее часто используемых в клинической практике: транзистентная эластометрия, точечная эластометрия, двумерная эластография сдвиговых волн. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки.

Цель – изучение и сравнение диагностической эффективности (чувствительности, специфичности и точности) различных видов ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени у кардиологических пациентов в зависимости от стадии сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения диагностических и малоинвазивных технологий Клинической больницы № 1 г. Смоленск в период с октября 2022 г. по март 2023 г. Было обследовано три группы пациентов с сердечной недостаточностью: 1-я группа – пациенты с I стадией заболевания (n = 12), 2-я группа – со II стадией (n = 16), 3-я группа – с III стадией (n = 11), всего 39 человек. Определяли сравнительные возможности транзистентной эластометрии печени, точечной эластометрии и двумерной эластографии сдвиговых волн у пациентов с различными стадиями сердечной недостаточности. Оценивали чувствительность, специфичность и точность методов. Использовались методы статистического анализа, обобщение и систематизация информации. Референтным методом выступила мультиспиральная компьютерная томография с количественной оценкой структуры печени, биохимический анализ крови с определением коэффициента де Ритуса и шкала FIB-4.

Результаты. В 1-й группе показатели чувствительности, специфичности и точности статистически не отличались у 3 методов. Во 2-й группе при транзистентной эластометрии: чувствительность – 58,1%, специфичность – 67,4%, точность – 61,2%; при точечной эластометрии: чувствительность – 64,7%, специфичность – 82,6%, точность – 76,3%; при двумерной эластографии сдвиговых волн: чувствительность – 87,4%, специфичность – 93,1%, точность – 90,8%. В 3-й группе при транзистентной эластометрии исследование оказалось неинформативно, при точечной эластометрии: чувствительность – 48,6%, специфичность – 60,1%, точность – 52,3%; при двумерной эластографии сдвиговых волн: чувствительность – 85,1%, специфичность – 92,3%, точность – 88,4%.

Выводы. 1. У пациентов с сердечной недостаточностью I стадии выбор строго определенной методики эластометрии непринципиален, так как показатели у всех

трех методов статистически не различались. Для пациентов с сердечной недостаточностью II и III стадий предпочтительно использование эластометрии сдвиговых волн, причем на поздней стадии (III стадия) диагностическая эффективность двумерной эластографии сдвиговых волн выше, чем у точечной эластометрии. 2. Транзистентная эластометрия менее информативна у больных с сердечной недостаточностью по сравнению с эластометрией сдвиговых волн.

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы, является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем ввиду широкой распространенности, частых регоспитализаций и снижения качества жизни среди кардиологических пациентов [4, 15, 13, 18, 26]. Основными причинами ХСН признаны артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, которые зачастую встречаются в комбинации [13, 20, 26].

По данным Российской кардиологического общества в крупном исследовании ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Российской Федерации составила 8,2%. По данным Фремингемского исследования, средняя 5-летняя смертность в популяции больных с ХСН составляет 62–65% для мужчин и 42–47% для женщин [13].

В различных исследованиях подтверждено, что коморбидные некардиальные патологии являются прогностически неблагоприятным фактором в клиническом течении ХСН, так как они не только затрудняют диагностику СН и отрицательно влияют на ее клиническое течение, но и увеличивают степень полипрагмазии [8, 15, 30].

Кроме того, ХСН сама по себе является многоуровневым процессом, поражающим различные органы-мишени: головной мозг, сосуды, почки [24, 27, 31, 32]; особенно уязвимым органом является печень ввиду особенности кровоснабжения ткани и ее метаболической активности [1, 10, 19, 33, 35]. Кардиогенное поражение печени обусловило появление в клинической практике термина «сердечно-печеночный синдром» [5, 19]. В его основе лежат два основных механизма нарушения центральной гемодинамики: снижение сердечного выброса, что в последующем ведёт к некрозу гепатоцитов, и увеличение венозного давления, в результате чего увеличивается кровенаполнение печеночных долек [5, 28, 29]. По данным эхокардиографии такое нарушение центрального венозного давления выражается в увеличении размеров и объемов преимущественно правых отделов сердца, недостаточности трикуспидального клапана, расширении диаметра нижней полой вены – как следствие застоя по большому кругу кровообращения [4, 18]. Следствием данных процессов является застойная гепатопатия, которая лабораторно проявляется повышением АЛТ, АСТ, билирубина в сыворотке крови или увеличением концентрации гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы или их комбинации [13, 34]. Впоследствии на фоне длительных гемодинамических нарушений некроз гепатоцитов сменяется синтезом коллагена и развитием фиброза с последующим переходом в цирроз. Данное явление получило название «кардиальный цирроз» [5, 8, 10, 16, 34].

В настоящее время «золотым стандартом» инструментальной диагностики поражения печени остается биопсия ткани с последующей гистологической оценкой биоптата. Однако метод ограничен в рутинной клинической практике ввиду ряда ограничений: нарушение свёртывающей системы крови, наличие асцита, болезненность и дороговизна процедуры. Кроме того, существует риск инфекции, кровотечения и пункции соседних органов [13, 23, 32].

В современных публикациях в диагностике фиброза печени при ХСН в последнее время особое внимание уделяется инновационному методу ультразвуковой эластометрии, который позволяет неинвазивно оценить жесткость ткани печени на основании его упругоэластических характеристик [2, 3, 14, 33]. Данный метод, являясь относительно молодым, быстро и надежно зарекомендовал себя в клинической практике [5, 6]. Благодаря стремительному развитию современной ультразвуковой аппаратуры, новым технологиям и возможностям программного обеспечения на сегодняшний день существует несколько видов ультразвуковой эластометрии: компрессионная (strain elastography) (в том числе при эндосонографии), транзистентная (TE) и эластография сдвиговых волн (shear wave elastography – SWE), которая, в свою очередь, делится на точечную (point shear wave elastography – pSWE) и двумерную эластографию сдвиговых волн (2D-SWE) [9, 11, 12].

Цель работы – оценить функциональные возможности (чувствительность, специфичность и точность) различных видов эластометрии печени у кардиологических пациентов с различными стадиями сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Были обследованы три группы пациентов кардиологического стационара с диагнозом хроническая сердечная недостаточность (классификация Стражеско–Василенко):

I стадия: гемодинамика не нарушена, бессимптомная дисфункция левого желудочка;

IIA стадия: клинические симптомы, нарушение гемодинамики в обоих кругах кровообращения, дезадаптивное ремоделирование;

IIБ стадия: клинические симптомы, структурные изменения органов – мишеней (сердце, легкие, сосуды, головной мозг, почки), финальная стадия ремоделирования;

III стадия: необратимые нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, адаптивное ремоделирование.

1-ю группу обследуемых составили пациенты с СН I стадии ($n = 12$); 2-ю группу – с СН II (А, Б) стадии ($n = 16$); 3-ю группу – с СН III стадии ($n = 11$). Всего 39 человек – 20 мужчин и 19 женщин. Средний возраст обследуемых пациентов составил – $65 \pm 2,1$ года. Диагноз был верифицирован на основании анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных. Данные о распределении пациентов по полу и возрасту представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Группы	Всего		Мужчины		Женщины		Средний возраст, года
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я (пациенты с СН I стадии)	12	30,7	6	15,4	6	15,4	$58 \pm 1,07$
2-я (пациенты с СН II стадии)	16	41,0	9	23,0	7	17,9	$63 \pm 1,97$
3-я (пациенты с СН III стадии)	11	28,2	5	12,8	6	15,4	$68 \pm 2,34$
Всего	39	100	20	51,2	19	48,7	$65 \pm 2,1$

Особенностью исследования было то, что каждой группе пациентов помимо основного диагностического комплекса была проведена стандартизированная методика эластометрии трех принципиально различных методов эластометрии в соответствии с Всемирными рекомендациями по эластографии 2015 г. и Европейскими рекомендациями по эластографии 2017 г. [37]. Комплекс обследования и лечения базировался на стандартных алгоритмах, прописанных в клинических рекомендациях по сердечной недостаточности (2020) [25].

Всем пациентам была проведена комплексная диагностика, включающая в себя трансторакальную эхокардиографию для визуализации верификации структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и нарушения внутрисердечной гемодинамики, а также для выявления признаков СН (рис. 1).

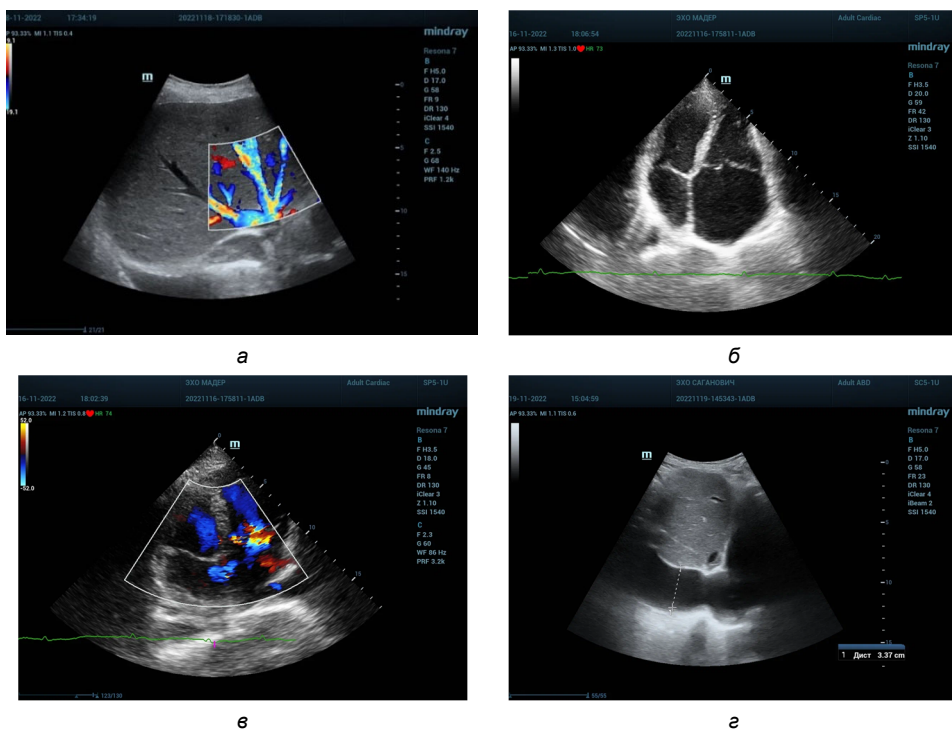


Рис. 1. Признаки сердечной недостаточности по данным эхокардиографии:
 а – ретроградный кровоток в расширенных печеночных венах;
 б – расширение правых отделов сердца; в – регургитация на трикуспидальном клапане;
 г – расширение нижней полой вены

Всем пациентам также проводилось мультипараметрическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости в В-режиме с определением стандартных размеров печени, её структуры, контуров, анатомических элементов, экзогенности, с последующей доплеровской оценкой состояния гемодинамики печеночных вен (в частности правой печеночной вены), нижней полой вены (НПВ) и воротной вены; определяли коллабирование НПВ (в норме $\geq 50\%$) на вдохе, а также наличие свободной жидкости в брюшной полости. Показатели, входящие в мультипараметрическое УЗИ, представлены в табл. 2.

Для всех видов эластометрии предполагались аналогичные условия: исследование проводилось натощак после 4-часового голодания. Положение пациента – лежа на спине или на левом боку с поднятой за голову правой рукой, чтобы создать более удобные условия для субкостального сканирования печени и расширения межреберных промежутков при интеркостальном доступе. При проведении исследования датчик и пациент были неподвижны, степень давления датчика на поверхность тела была равномерной и минимальной.

Таблица 2

Стандартизированные показатели мультипараметрического УЗИ у пациентов с СН

Исследование	Режим	Параметры
УЗИ ОБП	В-режим	Размеры печени Структура паренхимы печени Эхогенность паренхимы печени Звукопроводимость Диаметр нижней полой вены, воротной вены и печеночных вен Коллабирование нижней полой вены ($\geq 50\%$) на вдохе Наличие свободной жидкости в брюшной полости
	Цветовое доплеровское картирование	Направление и скорость кровотока в печеночных венах Направление и скорость кровотока в НПВ Направление и скорость кровотока в воротной вене
Эластография печени (TE, pSWE, 2D-SWE)	Жесткость печени, кПа (S6-S7)	
Эхокардиография (стандартный протокол)	Размер + объем правого предсердия Размер + объем правого желудочка Размер левого предсердия Размер левого желудочка (КДО и индекс КДО) Гемодинамика трикуспидального клапана Гемодинамика митрального клапана Фракция выброса ЛЖ по Симпсону TAPSE	

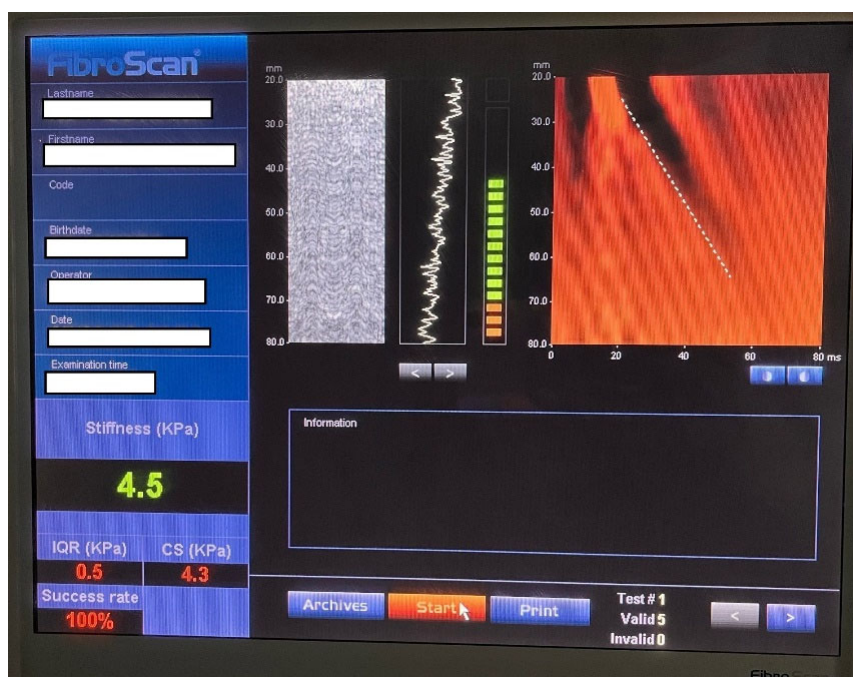


Рис. 1. Транзиентная эластометрия.
Исследуемая область – 6-7 сегмент печени. Показатель 4,5 кПа (F0)

Транзиентную эластометрию (ТЕ) выполняли на аппарате Fibroscan® 502 touch (Echosens, Франция) в проекции правой доли печени на уровне 8-го или 9-го межреберного промежутка по передней или срединной подмышечным

линиям; датчик располагался строго перпендикулярно поверхности тела. Валидными считали исследования при наличии минимум 10 и >60% успешных измерений. Определяли показатель жесткости печени (кПа) и интерквартильный интервал (%). Жёсткость количественно указывала на степень выраженности фиброза в данной области паренхимы печени, где был установлен датчик.

Точечная эластометрия (pSWE) проводилась на аппарате Mindray Resona 7, конвексным датчиком с частотой 3,5–6,5 МГц. Датчик располагался интеркостально, измерения проводились в VII и VIII сегментах под визуальным контролем интересующего отдела паренхимы, на непродолжительной задержке дыхания; зона замера скорости сдвиговых волн (контрольный объем) устанавливалась на глубине 4–6 см от поверхности кожи. Первые 1-2 измерения не учитывались – они необходимы для оптимизации работы датчика. В каждом исследуемом участке производили 5–10 измерений на нескольких задержках дыхания для получения среднего значения скорости сдвиговой волны (рис. 2).

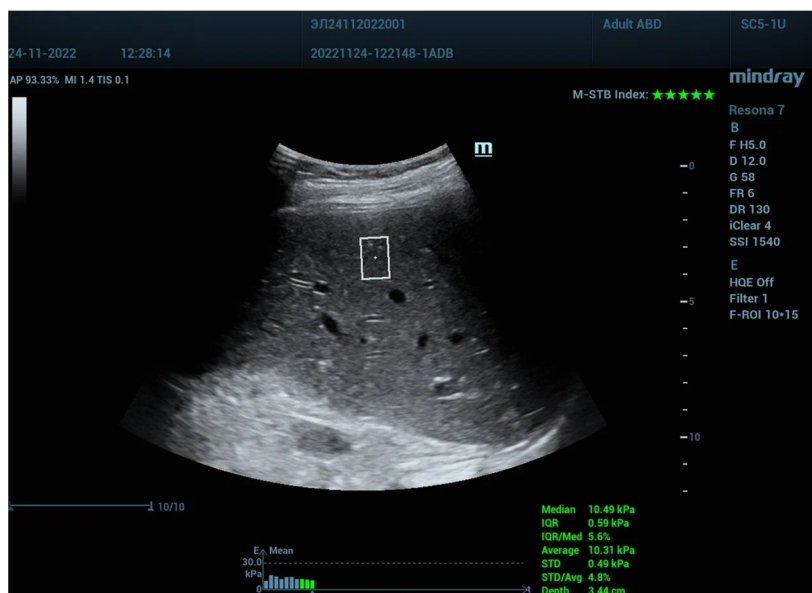


Рис. 2. Точечная эластометрия сдвиговых волн.
Зона измерения установлена на измененную паренхиму печени у пациента с СН II стадии (6 сегмент). Показатель 10,49 кПа (F3)

Двумерная эластография сдвиговых волн (2D-SWE) проводилась на аппарате БИОСС АНГИОДИН СОНО-ПУЛЬТРА конвексным датчиком с частотой 3,5-6,5 МГц интеркостально на непродолжительной задержке дыхания. На фоне двумерного изображения визуализировалась зона интереса прямоугольной формы, размер которой можно было произвольно менять. Ее устанавливали в интересующей области исследования и при стабильном и четком серошкальном изображении включали режим эластографии. Далее происходило окрашивание зоны интереса соответственно цветовой гамме жесткости ткани. Для стабилизации цветокодирования выжидали несколько секунд, затем нажимали клавишу, фиксирующую изображение, и на «замороженном» изображении количественно оценивали полученную цветовую эластограмму (рис. 3).

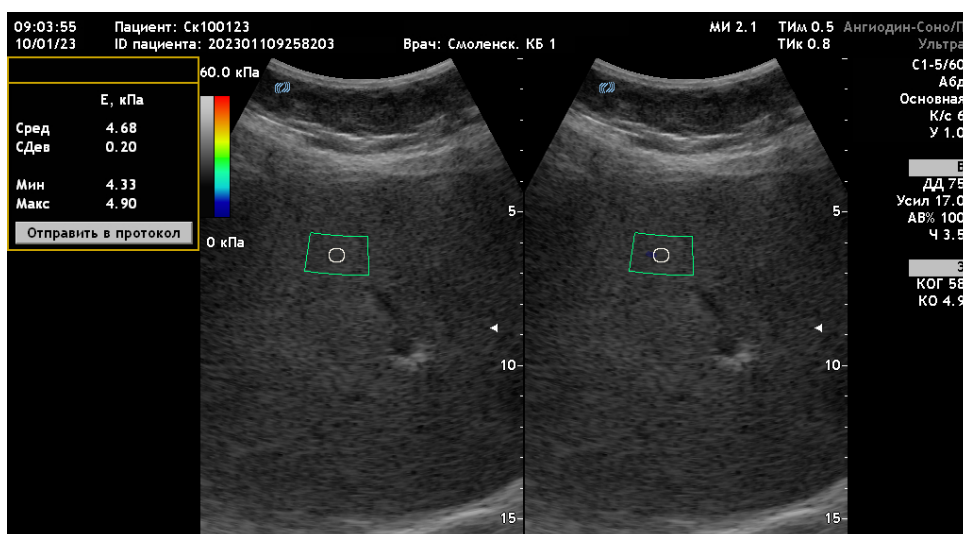


Рис. 3. Эластометрия печени сдвиговой волной (2D-SWE).

Зона измерения установлена на неизмененную паренхиму печени у пациента с СН I стадии (граница 6-7 сегментов). Показатель эластометрии 4,68 кПа (F0-F1)

Статистическая обработка результатов проводилась в базе данных Microsoft Excel 2017. В ходе статистической обработки данных выполнялся расчет статистических показателей: средних величин, стандартных ошибок распределения, стандартных отклонений величины и 95%-ного доверительного интервала.

Результаты исследования и их обсуждение. При интерпретации результатов эластометрии печени у пациентов с сердечной недостаточностью различной стадии была обнаружена следующая закономерность: в 1-й группе (пациенты с СН I стадии) показатели чувствительности, специфичности и точности статистически не отличались при проведении эластометрии тремя различными методами. Во 2-й группе пациентов с СН по данным MCKT, а также биохимических показателей и шкале FIB-4 показатели чувствительности, специфичности и точности статистически отличались у каждого из методов эластометрии. В 3-й группе пациентов с СН метод TE оказался неинформативен, так как технически не удалось провести исследование: из-за выраженного слоя подкожно-жировой клетчатки, выраженного асцита и застойных явлений не удалось дать количественную оценку жесткости печени. Результаты TE, pSWE и 2D-SWE в трёх группах пациентов с СН приведены в табл. 3.

Таблица 3

Диагностическая эффективность разных видов эластометрии у пациентов с СН в зависимости от стадии заболевания

Показатель	Группа	Вид эластометрии		
		TE	pSWE	2D-SWE
Чувствительность, %	1-я	85,6	82,9	87,1
	2-я	58,1	64,7	87,4
	3-я	–	48,6	85,1
Специфичность, %	1-я	82,3	83,4	86
	2-я	67,4	82,6	93,1
	3-я	–	60,1	92,3
Точность, %	1-я	88,1	86,8	90,2
	2-я	61,2	76,3	90,8
	3-я	–	52,3	88,4

Эластометрия в настоящее время является стремительно развивающейся инновационной неинвазивной методикой инструментальной диагностики [7, 22]. По данным Всемирных рекомендаций 2015 г. по эластографии и Европейских рекомендаций 2017 г., а также по мнению мировых и европейских экспертов (2022), применение эластографии безопасно для пациентов, поскольку методика неинвазивна и проста в исполнении. Кроме того, эластография имеет ряд преимуществ: экономическая эффективность, отсутствие риска осложнений, отсутствие тщательной подготовки пациента, безболезненность, быстрота проведения исследования.

При этом важно учитывать индивидуальные факторы у пациентов с ХСН, способные косвенно влиять на результат эластометрии [21, 36]. Так, для первой группы пациентов с СН I стадии показатели всех видов эластометрии существенно не отличались, что может быть объяснено отсутствием грубых структурных повреждений паренхимы печени, способных завышать показатели, ввиду небольшой длительности заболевания, компенсированного состояния, отсутствия асцита и застоя в печени как следствия нарушения центральной гемодинамики; менее выраженной подкожной, внутри- и забрюшинной жировой клетчаткой по сравнению с таковой у пациентов с более длительным течением СН в анамнезе и, как правило, сопутствующим ожирением и сахарным диабетом II типа. Во 2-й и 3-й группах преимущественно лидировал метод эластометрии сдвиговых волн, тогда как ТЕ был менее информативен из-за невозможности визуализации участка паренхимы печени, а, следовательно, – наличия вероятности «попасть» на стенку кровеносного сосуда или протока, получив ложноположительный результат. Кроме того, стеатоз печени и асцит, визуализируемые на МСКТ, также приводили к искажению результатов исследования (преимущественно – завышению) при ТЕ.

У пациентов с ХСН III стадии метод ТЕ был неинформативен. Исследование технически не удалось произвести, так как интересующая область паренхимы печени была недоступна ввиду различных пациентозависимых факторов: одышки, вынужденного положения пациентов «полусидя», изменения формы печени, асцита и застойных явлений в печени. Факторы, влияющие на ТЕ эластометрии, представлены на рис. 4.

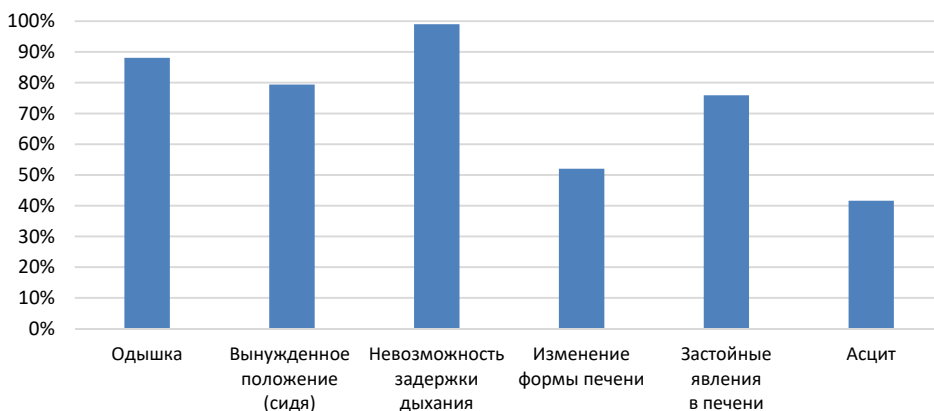


Рис. 4. Факторы, влияющие на диагностическую эффективность ТЕ эластометрии у пациентов с СН III стадии

Более точные показатели продемонстрировала pSWE, однако на искажение показателей также влияли такие пациентозависимые факторы, как внутрипеченочный и подпеченочный холестааз, синдром цитолиза, отраженные в биохимическом анализе крови, повышение внутрибрюшного давления, в меньшей степени – стеатоз. Наиболее достоверным оказался метод 2D-SWE, при котором вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов оказалась минимальной.

Выводы. 1. У пациентов с СН I стадии выбор строго определенной методики эластометрии непринципиален, так как показатели у всех трех методов эластометрии статистически не различались, однако для пациентов с СН II и III стадий предпочтительно использование эластометрии сдвиговых волн, причем на поздней стадии (III стадия) диагностическая эффективность 2D-SWE выше, чем pSWE.

2. Транзистентная эластометрия менее информативна у больных с СН по сравнению с эластометрией сдвиговых волн.

Литература

1. *Аришева О.С., Гармаш И.В., Сарлыков Б.К.* Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности // Клиническая фармакология и терапия. 2021. № 30(1). С. 70–74.
2. *Борсуков А.В.* Эластография сдвиговых волн: анализ клинических случаев. М: СИМК, 2022. 468 с.
3. *Борсуков А.В.* Ультразвуковая эластография: как делать правильно. Смоленск: Смоленская городская типография, 2018. 120 с.
4. *Васильев А.Ю., Шахов Б.Е., Петрова Е.Б.* Современная эхокардиографическая оценка состояния миокарда при ИБС. М.: ИКАР, 2022. 268 с.
5. *Васильева Л.Н., Ксенофонтова А.Г., Баюкова С.В.* Сердечно-печеночный синдром: инновационная диагностика методом ультразвуковой эластографии // Acta medica Eurasica. 2022. № 1. С. 9–18.
6. Возможности ультразвуковой эластографии в оценке поражения печени при хронической сердечной недостаточности / *В.Н. Диомидова, Л.Н. Васильева, О.В. Валеева и др.* // Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 5. С. 27–32.
7. Возможности применения ARFI-эластографии при диагностике фиброза печени / *П.И. Рыхтик, Е.Н. Рябова, И.В. Шахотина и др.* // Медицинский альманах. 2017. № 1. С. 62–65.
8. *Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е.* Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение // Кардиология. 2016. Т. 56, № 12. С. 1–9.
9. Компрессионная эластография печени: методика, особенности получения эластограмм, анализ ошибок и артефактов (лекция) / *Н.А. Постнова, А.В. Борсуков, Т.Г. Морозова и др.* // Радиология. 2015. № 2. С. 45–54.
10. *Митьков В.В., Митькова М.Д.* Ультразвуковая эластография сдвиговой волной // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 2. С. 94–108.
11. *Морозова Т.Г., Борсуков А.В.* Клиническая эластография органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Смоленск: Смоленская городская типография, 2020. 324 с.
12. *Морозова Т.Г., Борсуков А.В.* Обоснование использования комплексной эластографии при диффузных заболеваниях печени // В мире научных открытий. 2016. № 8. С. 10–27.
13. *Мунхцэцэг Б.* Клинико-прогностическое значение непрямой эластометрии печени при декомпенсации сердечной недостаточности: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 115 с.
14. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России / *С.В. Морозов, Ю.М. Труфанова, Т.В. Павлова и др.* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. Т. 2. С. 40–48.
15. Проблема хронической сердечной недостаточности и приверженности медикаментозному лечению: методы оценки и нерешенные вопросы / *Э.Т. Гусейнова, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина и др.* // Клиницист. 2020. Т. 14, № 3. С. 18–28.
16. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии / *А.Е. Соловьева, Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде и др.* // Кардиология. 2018. Т. 58, № 10. С. 20–32.

17. Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю. Эхокардиография в кардиохирургии. Векторный анализ и внутрисердечные потоки крови. М.: Наш мир, 2022. 608 с.
18. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности // *Лечебное дело*. 2009. № 1. С. 27–36.
19. Ткач С.М. Заболевания печени и печеночная дисфункция у больных с сердечной недостаточностью // Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017. № 3. С. 90–96.
20. Точечная эластография сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии / Ю.П. Камалов, И.В. Хуторной, Е.Ю. Крыжановская и др. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018. № 4. С. 33–45.
21. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени / В.Н. Диомидова, Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. № 9. С. 45–54.
22. Фиброз печени: методы диагностики и возможности оценки при сердечной недостаточности / А.А. Балашова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш и др. // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. № 26(3). С. 1–6.
23. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // *Хроническая сердечная недостаточность* / [Агеев Ф.Т. и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010. С. 7–77.
24. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-сердечная-недостаточность-у-взрослых-кр-рф-2020/17131>.
25. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14.
26. Bagshaw S.M., Cruz D.N. Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol.*, 2010, vol. 165, pp. 68–82.
27. Chon Y.E., Choi E.H., Song K.J. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, p. 44930.
28. Felder L., Mund A., Parker Jg. Liver function tests in chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1950, vol. 2(2), pp. 286–297.
29. Fuhrmann V., Jager B., Zubkova A., Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010, vol. 122(5-6), pp. 129–139.
30. Garcia-Donaire J.A., Ruilope L.M. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Nephrology*, 2013, vol. 17(1), pp. 11–19.
31. Giallourakis C.C. Liver complications in patients with congestive heart failure. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2013, vol. 9, pp. 244–246.
32. Kwok R., Tse Y.K., Wong G.L. et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014, vol. 39, pp. 254–269.
33. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep.*, 2015, no. 12(1), pp. 68–78.
34. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber C. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest*, 2012, vol. 42(2), pp. 153–163.
35. Shah S.C., Sass D.A. A review of liver dysfunction in heart failure. *Liver Res Open J. Cardiac Hepatopathy*, 2015, vol. 1(1), pp. 1–10.
36. Taniguchi T., Sakata Y., Ohtani T. et al. Usefulness of Transient Elastography for Noninvasive and Reliable Estimation of Right-Sided Filling Pressure in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 2014, vol. 113, pp. 552–558.
37. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 3. *Liver.*, 2015, vol. 41(5), pp. 1161–1179. DOI: doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.

БОРСУКОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, России, Смоленск (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

ДОРОШЕНКО ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевых и функциональных исследований, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, России, Москва (drdoroshenko@mail.ru).

СКУТАРЬ АНАСТАСИЯ ИВАНОВНА – аспирантка Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, России, Смоленск (nastya.skutar.96@mail.ru).

Alexey V. BORSUKOV, Dmitry A. DOROSHENKO, Anastasiia I. SKUTAR

DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF DIFFERENT LIVER ELASTOMETRY METHODS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE

Key words: liver, elastometry, fibrosis, cardiac cirrhosis, heart failure, cardiohepatic syndrome, shear wave elastography, noninvasive method.

Today, heart failure remains one of the most important public health problems. The leading pathogenetic mechanism of heart failure is stagnation in the systemic circulation, causing affection of one of the main target organs – the liver. Prolonged stagnation in the liver in combination with hypoperfusion of hepatocytes eventually results in liver fibrosis, followed by transformation into the so-called "cardiac cirrhosis". Biopsy with subsequent biopsy material examination remains the "gold standard" to diagnose liver damage, however, there are a number of limitations, risks, absolute and relative contraindications, due to which it is impossible to conduct an invasive diagnostic procedure in routine clinical practice settings. In recent years, medical community has paid much attention to an innovative non-invasive method of diagnosing liver fibrosis – ultrasound elastometry. To date, there are several types of this technique that are most commonly used in clinical practice: transient elastometry, point elastometry, two-dimensional shear wave elastography. Each of these methods has its advantages and disadvantages.

The aim is to study and compare the diagnostic effectiveness (sensitivity, specificity and accuracy) of various types of ultrasound elastometry in diagnosing liver fibrosis in cardiac patients, depending on the stage of heart failure.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of diagnostic and minimally invasive technologies department at Clinical Hospital № 1 in Smolensk in the period from October 2022 to March 2023. Three groups of patients with heart failure were examined: Group 1 – patients with stage I of the disease (n = 12), group 2 – with stage II (n = 16), group 3 – with stage III (n = 11), a total of 39 patients. Comparative opportunities of transient liver elastometry, point elastometry and two-dimensional shear wave elastography in patients with various stages of heart failure were determined. The sensitivity, specificity and accuracy of the methods were evaluated. The methods of statistical analysis, generalization, comparison and systematization of data were used. The reference method was multispiral computed tomography with a quantitative assessment of the liver structure, biochemical blood analysis with De Ritis ratio determination and the FIB-4 scale.

Results. In group 1, the sensitivity, specificity and accuracy indices did not differ statistically in 3 methods. In group 2 in transient elastometry: sensitivity made 58.1%, specificity – 67.4%, accuracy – 61.2%; in point elastometry: sensitivity made 64.7%, specificity – 82.6%, accuracy – 76.3%; in two-dimensional shear wave elastography: sensitivity made 87.4%, specificity – 93.1%, accuracy – 90.8%. In group 3, in transient elastometry, the study was uninformative, in point elastometry: sensitivity made 48.6%, specificity – 60.1%, accuracy – 52.3%; in two-dimensional shear wave elastography: sensitivity made 85.1%, specificity – 92.3%, accuracy – 88.4%.

Conclusions. 1. In patients with stage I heart failure, the choice of a strictly defined elastometry technique is not fundamental, since the indicators of all three methods did not differ statistically. For patients with stage II and III heart failure, the use of shear wave elastometry is preferable, wherein at a late stage (stage III), the diagnostic effectiveness of two-dimensional shear wave elastography is higher than that of point elastometry. 2. Transient elastometry is less informative in patients with heart failure compared to shear wave elastometry.

References

1. Arisheva O.S., Garmash I.V., Sarlykov B.K. *Rasprostranennost i prognosticheskoe znachenie porazheniya pecheni pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti* [Prevalence and prognostic value of liver damage in chronic heart failure]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 2021, no. 30(1), pp. 70–74.
2. Borsukov A.V. *Elastografiya sdvigovykh voln: analiz klinicheskikh sluchaev* [Shear wave elastography: analysis of clinical cases]. Moscow, SIMK Publ., 2022, 468 p.
3. Borsukov A.V. *Ul'trazvukovaya elastografiya: kak delat' pravil'no* [Ultrasound elastography: how to do it right]. Smolensk, 2018, 120 p.
4. Vasil'ev A.Yu., Shakhov B.E., Petrova E.B. *Sovremennaya ekhokardiograficheskaya otsenka sostoyaniya miokarda pri IBS* [Modern echocardiographic assessment of the state of the myocardium in coronary artery disease]. Moscow, IKAR Publ., 2022, 268 p.
5. Vasil'eva L.N., Ksenofontova A.G., Bayukova S.V. *Serdechno-pechenochnyi sindrom: innovatsionnaya diagnostika metodom ul'trazvukovoi elastografii* [Heart-liver syndrome: innovative diagnosis by ultrasound elastography]. *Acta medica Eurasica*, 2022, no. 1, pp. 9–18.

6. Diomidova V.N., Vasil'eva L.N., Valeeva O.V. et al. *Vozmozhnosti ul'trazvukovoi elastografii v ocenke porazheniya pecheni pri khronicheskoi serdechnoj nedostatochnosti* [Possibilities of ultrasound elastography in the assessment of liver damage in chronic heart failure]. *Prakticheskaja medicina*, 2021, vol. 19, no. 5, pp. 27–32.
7. Rykhtik P.I., Ryabova E.N., Shakhotina I.V. et al. *Vozmozhnosti primeneniya ARFI-elastografii pri diagnostike fibroza pecheni* [The possibilities of using ARFI-elastography in the diagnosis of liver fibrosis]. *Meditsinskii al'manakh*, 2017, no. 1, pp. 62–65.
8. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Solov'eva A.E. *Serdechno-pechenochnyi sindrom pri serdechnoi nedostatochnosti: rasprostranennost, patogenez, prognosticheskoe znachenie* [Cardiohepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis, prognostic value]. *Kardiologiya*, 2016, vol. 56, no. 12, pp. 1–9.
9. Postnova N.A., Borsukov A.V., Morozova T.G. et al. *Kompressionnaya elastografiya pecheni: metodika, osobennosti polucheniya elastogramm, analiz oshibok i artefaktov (lektsiya)* [Compression elastography of the liver: methodology, features of obtaining elastograms, analysis of errors and artifacts (lecture)]. *Radiologiya*, 2015, № 2, pp. 45–54.
10. Mitkov V.V., Mitkova M.D. *Ul'trazvukovaya elastografiya sdvigovoi volnoi* [Ultrasonic shear wave elastography]. *Ul'trazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*, 2015, no. 2, pp. 94–108.
11. Morozova T.G., Borsukov A.V. *Klinicheskaya elastografiya organov gepatopankreatoduodenal'noi zony* [Clinical elastography of hepatopancreatoduodenal zone organs]. Smolensk, 2020, 324 p.
12. Morozova T.G., Borsukov A.V. *Obosnovanie ispol'zovaniya kompleksnoi elastografii pri diffuznykh zabolevaniyakh pecheni* [Justification of the use of complex elastography in diffuse liver diseases]. *V mire nauchnykh otkrytii*, 2016, no. 8, pp. 10–27.
13. Munkhtsetseg B. *Kliniko-prognosticheskoe znachenie nepryamoj elastometrii pecheni pri dekompensatsii serdechnoi nedostatochnosti* [Clinical and prognostic value of indirect liver elastometry in decompensated heart failure: Cand. Diss.]. Moscow, 2019, 115 p.
14. Morozov S.V., Trufanova Yu.M., Pavlova T.V. et al. *Primenenie elastografii dlya opredeleniya vyrazhennosti fibroza pecheni: rezultaty registratsionnogo issledovaniya v Rossii* [The use of elastography to determine the severity of liver fibrosis: results of a registration study in Russia]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2008, vol. 2, pp. 40–48.
15. Guseinova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V. et al. *Problema khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i priverzhennosti medikamentoznomu lecheniyu: metody otsenki i nereshennyye voprosy* [The problem of chronic heart failure and adherence to medication: assessment methods and unresolved issues]. *Klinitsist*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 18–28.
16. Soloveva A.E., Kobalava Zh.D., Villevalde S.V. et al. *Prognosticheskoe znachenie plotnosti pecheni pri dekompensatsii serdechnoi nedostatochnosti: rezultaty prospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya, osnovannye na dannykh nepryamoj elastometrii* [Prognostic value of liver density in decompensated heart failure: results of a prospective observational study based on data from indirect elastometry]. *Kardiologiya*, 2018, vol. 28, no. 10S, pp. 20–32.
17. Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu. *Ekhokardiografiya v kardiokhirurgii. Vektornyi analiz i vntriserdechnye potoki krovi* [Echocardiography in cardiac surgery. Vector analysis and intracardiac blood flows], Moscow, Nash mir Publ., 2022, 608 p.
18. Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Reznik E.V. *Boleet serdtse – stradayut pochki: kardiorenalnyi sindrom pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti* [The heart is sick – the kidneys suffer: cardiorenal syndrome in chronic heart failure]. *Lechebnoe delo*, 2009, no. 1, pp. 27–36.
19. Tkach S.M. *Zabolevaniya pecheni i pechenochnaya disfunktsiya u bolnykh s serdechnoi nedostatochnostyu* [Liver disease and hepatic dysfunction in patients with heart failure]. *Sertseva nedostatnistta komorbidni stani*, 2017, no. 3, pp. 90–96.
20. Kamalov Yu.R., Khutornoi I.V., Kryzhanovskaya E.Yu. et al. *Tochechnaya elastografiya sdvigovoi volnoi (ARFI-elastometriya) pri khronicheskikh diffuznykh zabolevaniyakh pecheni nevirusnoi etiologii* [Point shear wave elastography (ARFI-elastometry) in chronic diffuse liver diseases of non-viral etiology]. *Ul'trazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*, 2018, no. 4, pp. 33–45.
21. Diomidova V.N., Tarasova L.V., Tsyganova Yu. et al. *Ul'trazvukovaya elastografiya pecheni s tekhnologiei zatukhayushchego signala pozvolyaet otsenit' stepen' steatoza i osushchestvlyat' dinamicheskoe nablyudenie effektivnosti lecheniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni* [Ultrasound elastography of the liver with attenuating signal technology allows to assess the degree of steatosis and to carry out dynamic monitoring of the effectiveness of treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2020, no. 9, pp. 45–64.
22. Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V. et al. *Fibroz pecheni: metody diagnostiki i vozmozhnosti otsenki pri serdechnoi nedostatochnosti* [Liver fibrosis: diagnostic methods and assessment options in heart failure]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 2017, no. 26(3), pp. 1–6.
23. Fomin I.V. *Epidemiologiya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Rossiiskoi Federatsii* [Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation]. In: Ageev F.T. et al. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'* [Heart failure and comorbid conditions]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, pp. 7–77.

24. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendacii* [Chronic heart failure. Clinical recommendations]. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-сердечная-недостаточность-у-взрослых-кр-рф-2020/17131>.
25. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? Rezul'taty issledovaniya EPOKhA-KhSN* [Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? Results of the EPOCH-CHF study]. *Kardiologiya*, 2021, vol. 61, no. 4, pp. 4–14.
26. Bagshaw S.M., Cruz D.N. *Epidemiology of cardiorenal syndromes. Contrib Nephrol.*, 2010, vol. 165, pp. 68–82.
27. Chon Y.E., Choi E.H., Song K.J., Park J.Y., Kim do Y., Han K.H., Chon C.Y., Ahn S.H., Kim S.U. *Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. PLoS One*, 2012, vol. 7, pp. 44930.
28. Felder L., Mund A., Parker Jg. *Liver function tests in chronic congestive heart failure. Circulation*, 1950, vol. 2(2), pp. 286–297.
29. Fuhrmann V., Jager B., Zubkova A., Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010, vol. 122(5-6), pp. 129–139.
30. Garcia-Donaire J.A., Ruilope L.M. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Nephrology*, 2013, vol. 17(1), pp. 11–19.
31. Giallourakis C.C. Liver complications in patients with congestive heart failure. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2013, vol. 9, pp. 244–246.
32. Kwok R., Tse Y.K., Wong G.L. et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytotokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014, Vol. 39, pp. 254–269.
33. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep.*, 2015, no. 12(1), pp. 68–78.
34. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber C. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest*, 2012, vol. 42(2), pp. 153–163.
35. Shah S.C., Sass D.A. A review of liver dysfunction in heart failure. *Liver Res Open J. Cardiac Hepatopathy*. 2015, vol. 1(1), pp. 1–10.
36. Taniguchi T., Sakata Y., Ohtani T., Mizote I., Takeda Y., Asano Y. et al. Usefulness of Transient Elastography for Noninvasive and Reliable Estimation of Right-Sided Filling Pressure in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 2014, vol. 113, pp. 552–558.
37. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 3: *Liver*, 2015, vol. 41(5), pp. 1161–1179. DOI: doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.

ALEXEY V. BORSUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Problem Research Laboratory «Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies», Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

DMITRY A. DOROSHENKO – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Department of Radiation and Functional Studies, Petrovsky National Research Center of Surgery, Russia, Moscow (drdoroshenko@mail.ru).

ANASTASIIA I. SKUTAR – Post-Graduate Student, Problem Research Laboratory «Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies», Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (nastya.skutar.96@mail.ru).

Формат цитирования: Борсуков А.В., Дорошенко Д.А., Скутарь А.И. Диагностическая эффективность различных методов эластометрии печени у больных с сердечной недостаточностью в зависимости от стадии заболевания [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 1–13. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-1-13.

УДК 616.153.922:612.6.05-055.5

ББК Р252.654+Р252.215

И.В. ОПАЛИНСКАЯ, Е.И. БУСАЛАЕВА, В.Е. БАБОКИН,
Н.П. ВАСИЛЬЕВА, С.С. ФЕДОРОВА, Е.П. СТЕПАНОВА**ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, гендерные различия, дислипидемия, холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеины очень низкой плотности.

Нарушения липидного обмена являются важным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют генетически обусловленные формы дислипидемий, называемые семейной гиперхолестеринемией. При этом состоянии риск заболеваемости и смертности от кардиоваскулярной патологии возрастает многократно. С 2021 г. в Чувашской Республике начата активная работа по созданию регионального (Республиканского) регистра, аккумулирующего сведения о пациентах с нарушениями липидного обмена. Авторами впервые предпринята попытка выявления среди них лиц с высокой вероятностью семейной гиперхолестеринемии, проведен анализ клинических проявлений и проводимой терапии.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности и клинических особенностей семейных нарушений липидного обмена среди жителей Чувашской Республики.

Материалы и методы. Для исследования из 7838 человек с документированной в течение 2021 г. дислипидемией отобрано 100 человек в возрасте от 40 до 86 лет, средний возраст $63,29 \pm 9,24$ года, из них мужчин 26% и женщин 74% с уровнем холестерина более 7 ммоль/л и/или триглицеридов более 10 ммоль/л, что расценивали как вероятную наследственную семейную гиперхолестеринемию. Учитывали антропометрические данные, анамнестические сведения, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Для дальнейшего анализа пациенты разделены на две группы по гендерному признаку.

Результаты. По большинству анализируемых клинических, лабораторных и инструментальных показателей отличий между группами не выявлено. У женщин с вероятной семейной гиперхолестеринемией в 2 раза чаще, чем у мужчин, встречается ожирение. Женщины с ожирением чаще имели указание на перенесенную инфекцию COVID-19 в анамнезе ($Q = 0,53$). Корреляционно-регрессионный анализ показал тесную связь между приемом статинов и стенозом коронарных артерий более 50% (коэффициент связи $Q = 0,55$), однако факт проведения гиполипидемической терапии не имеет сильной связи с наличием документированного атеросклероза нижних конечностей ($Q = 0,06$) и сонных артерий ($Q = 0,29$).

Выводы. По данным Регионального регистра Чувашской Республики, среди лиц с предполагаемой семейной гиперхолестеринемией достоверно преобладают женщины, и они старше мужчин. У мужчин чаще, чем у женщин, отмечается смешанный тип гиперлипидемии и, соответственно, – более высокий уровень триглицеридов. Проводимая гиполипидемическая терапия в 86% недостаточна, что подтверждается отсутствием достоверной разницы между уровнем атерогенных липидов у пациентов, получающих статины, и у пациентов, не получающих их.

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности и инвалидизации населения в мире. В Российской Федерации на протяжении многих десятилетий именно ССЗ остаются основной причиной смертности населения. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2021 г., от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации умерло 508 657 человек [2].

К факторам сердечно-сосудистого риска относятся: высокий уровень общего холестерина (ХС), другие гиперлипидемии (ГЛП), сахарный диабет, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, недостаточное потребление фруктов и овощей, низкая физическая активность, курение [5].

ГЛП является значимым этапом патогенеза формирования ССЗ. О влиянии гиперхолестеринемии известно давно, еще в 1913 г. российский ученый Н.Н. Аничков предложил теорию о роли холестерина в развитии атеросклероза, не утратившей своего значения по настоящее время.

Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) оказывает протективное действие. В настоящее время выделяют ХС-нелПВП, включающий в себя все атерогенные фракции ХС [1, 3, 4].

Помимо вторичных ГЛП нередко встречается и генетически обусловленная, так называемая семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – группа наследственных заболеваний, характеризующихся избыточной продукцией или нарушением утилизации ХС и липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), приводящих к раннему формированию и ускоренному прогрессированию атеросклероза и сопряженных с ним ССЗ [8, 9]. В 70-е гг. XX в. M.S. Brown и J.L. Goldstein, описавшие генетически обусловленный дефект рецептора ЛПНП в качестве причины СГХ, стали лауреатами Нобелевской премии [11]. На сегодняшний день известны три наиболее частые мутации в генах, которые приводят к уменьшению количества рецепторов к ЛПНП: дефекты рецептора липопротеинов низкой (ЛПНП), аполипопротеина В (АpoВ) и пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Выделяют гетерозиготную и гомозиготную формы СГХ [1, 3, 8, 9]. У гетерозиготных пациентов уровень холестерина составляет более 7,5 ммоль/л, а у гомозигот – более 14 ммоль/л [13]. Гетерозиготная СГХ – одно из самых распространенных наследственных метаболических нарушений, встречается с частотой 1:200–250 человек в мировой популяции. Гомозиготная СГХ менее распространена, частота 1:160 000–320 000 человек [1, 8, 9, 10]. В Российской Федерации, по данным исследования ЭССЕ, количество носителей СГХ может превышать 1 миллион. Основная масса из них не выявлена [8, 9, 10]. В настоящее время СГХ диагностируется менее чем в 1% случаев, за исключением нескольких стран, в которых проводились активные программы скрининга [7].

Критериями диагностики СГХ, по версии Европейского кардиологического общества (ESC, EOK), Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий, являются:

- уровень общего ХС сыворотки крови > 8 ммоль/л;
- уровень триглицеридов (ТГ) > 10 ммоль/л;
- ранний дебют ИБС у пациента или члена его семьи;
- случай внезапной сердечной смерти члена семьи [1].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению и диагностике СГХ таргетный скрининг рекомендуется проводить среди следующих лиц:

- с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (общий ХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛПНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или общий ХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛПНП > 3,5 ммоль/л у детей);
- с индивидуальным анамнезом раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза;
- с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальным ксантелазмами;
- рекомендуется проведение обследования, направленного на исключение причин вторичных гиперлипидемий, у всех лиц с подозрением на СГХ [8].

90% людей с СГХ не знают о своем заболевании, поскольку СГХ не сопровождается жалобами, длительное время протекает бессимптомно и нередко манифестирует в виде ИБС или внезапной смерти на фоне «полного здоровья»

[6, 9, 10]. По той же причине пациенты с СГХ часто не получают лечения. В частности, по данным регистра РЕНЕССАНС, только треть пациентов с СГХ на момент включения в исследование получали гиполипидемическую терапию. К сожалению, на сегодняшний день эта тенденция сохраняется [4, 6, 7, 9].

Лица с СГХ относятся к группе высокого риска, а при наличии ИБС – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Без лечения СГХ риск заболеваемости и смертности от ССЗ увеличивается более чем в 20 раз [1, 8, 9, 10].

При этом своевременное выявление и адекватное профилактическое лечение снижают распространенность раннего развития атеросклеротических ССЗ в семьях с СГХ. Показано, что раннее начало лечения для снижения уровней ХС ЛНП приводит к положительным результатам у пациентов СГХ. В частности, по результатам исследования с последующим наблюдением продолжительностью 20 лет снижение уровня ХС ЛНП в детском возрасте уменьшает риск развития ССЗ атеросклеротического генеза в старших возрастных группах [12].

В 2017 г. Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС) был преобразован в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Это преобразование преследовало цель максимального охвата не только больных СГХ, но и пациентов с имеющимися атеросклеротическими ССЗ, у которых современная гиполипидемическая терапия не позволяла добиться целевого уровня холестерина ЛНП [6].

С 2021 г. в Чувашской Республике начата активная работа по созданию регионального (Республиканского) регистра, аккумулирующего сведения о пациентах с нарушениями липидного обмена.

Врачи первичного звена должны иметь настороженность в отношении СГХ, проводить скрининг на СГХ и диагностировать ее в соответствии с клиническими рекомендациями. В лечении помимо соблюдения мероприятий по изменению образа жизни требуются агрессивное медикаментозное лечение, применение комбинированной гиполипидемической терапии, использование новых эффективных препаратов.

Скрининг нарушений липидного обмена среди населения позволит выявить на раннем этапе пациентов с СГХ, своевременно начать высокоинтенсивную терапию, тем самым снизить раннюю заболеваемость и смертность от ССЗ [3, 4, 6–9]. Авторами впервые предпринята попытка выявления среди пациентов с нарушениями липидного обмена лиц с высокой вероятностью СГХ в Чувашской Республике.

Цель исследования – изучить распространенность и клинические особенности семейных нарушений липидного обмена среди жителей Чувашской Республики, оценить эффективность проводимой терапии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с использованием региональной медицинской информационной системы (РМИС). В основу анализа взяты данные Республиканского регистра пациентов с нарушением липидного обмена за период с 1 января по 31 декабря 2021 г.

За этот период централизованной лабораторией Чувашской Республики было осуществлено 171 425 исследований липидного спектра крови у взрослых пациентов. В Республиканский регистр внесено 7838 человек с документированным нарушением липидного обмена. Из них у 100 человек (мужчин 26%

и женщин 74%) имелись критерии вероятной наследственной СГХ, т.е. уровень ХС превышал 7 ммоль/л и/или ТГ > 10 ммоль/л. Средний возраст пациентов составил 63,29±9,24 года, находясь в диапазоне от 40 до 86 лет.

Учитывали антропометрические данные, анамнестические сведения и результаты лабораторных и инструментальных исследований. Для дальнейшего анализа пациенты разделены на две группы по гендерному признаку. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.5.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Достоверность сравниваемых показателей определяли при помощи метода статистической проверки гипотез, основанных на распределении Стьюдента с расчетом *t*-критерия Стьюдента. Корреляционно-регрессионный анализ с вычислением коэффициента связи между признаками осуществлялся при помощи метода четырехпольных таблиц.

Результаты исследования и их обсуждение. Из обследованных пациентов преобладали городские жители 69%. ГЛП IIA типа верифицирована в 47%, IIB типа – в 41% и III типа – в 5%. Отягощенная наследственность по ССЗ выявлена у каждого четвертого пациента (25%).

При проведении анализа по группам нами не выявлено достоверных различий между мужчинами и женщинами: по распространенности ИБС, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, сахарного диабета, застойной хронической сердечной недостаточности. Документированный атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей, стеноз более 50% просвета коронарных артерий встречался одинаково часто и у мужчин, и у женщин. По данным проведенной эхокардиоскопии не выявлено достоверной разности по значениям фракции выброса, размерам левого предсердия, наличию и выраженности атеросклеротического поражения клапанного аппарата (табл. 1).

По анализу данных липидограмм значимых отличий по основным показателям не отмечено, но более высокий уровень ТГ и, соответственно, – ЛПОНП, документирован у мужчин: 3,44±2,25 против 2,58±2,05 ммоль/л.

Таблица 1

Сравниваемые показатели по группам

Исследуемый показатель	Женщины (n = 74)	Мужчины (n = 26)
Ишемическая болезнь сердца, %	66,21	61,53
Фибрилляция предсердий, %	8	6
Артериальная гипертензия, %	90,5	96,2
Сахарный диабет, %	21,6	23,07
Размер левого предсердия, см	4,48±0,96	4,59±0,92
Фракция выброса, %	62,9±10,9	60,6±6,18
Атеросклероз митрального клапана, %	20	23
Атеросклероз сонных артерий, %	85	82
Атеросклероз нижних конечностей, %	17	18
Стеноз коронарных артерий > 50%, %	11	19
Уровень глюкозы, ммоль/л	6,65±3,02	7,2±4,5
Уровень билирубина, мкмоль/л	11 ±7,57	12,36 ±5,9
Уровень ХС-нЛПВП, ммоль/л	6,79±0,96	6,84±1,11

Ряд изучаемых показателей отличался по группам, однако различия оказались недостоверными (табл. 2).

Хотя средние значения ИМТ были сопоставимы в обеих группах, избыточная масса тела встречалась у каждого второго мужчины (52,63%) и только у каждой

третьей женщины (37,5%), а ожирение в 2 раза чаще определялось у женщин (42,4% против 21,05%). У женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, выявлялось атеросклеротическое поражение аортального клапана (27% против 9%).

Таблица 2

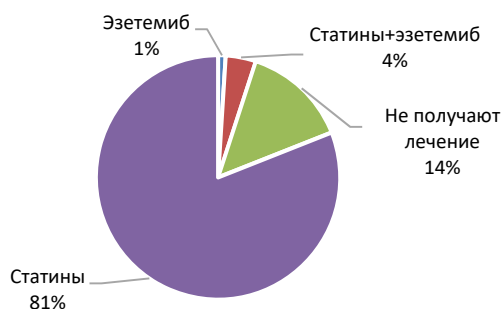
Сравниваемые показатели по группам

Показатель	Женщины (n = 74)	Мужчины (n = 26)	Значение t-критерия Стьюдента		Достоверность
			полученное	критическое	
Возраст, года	64,78±9,13	59,04±8,3	2,9	1,987	Да
СКФ, мл/мин	67,14±19,38	80,84±20,73	2,81	1,990	Да
АЛТ, Ед/л	36,17±36,9	55,37±60,51	1,494	1,987	Нет
АСТ, Ед/л	34,77±34,21	43,16±30,87	1,14	1,987	Нет
ТГ, ммоль/л	2,58±2,05	3,44±2,25	1,7	1,99	Нет
ИМТ, кг/м ²	28,84±4,75	27,37±4,63	1,2	1,991	Нет

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела.

Все пациенты, включенные в исследование, имели нарушения липидного обмена и атерогенные ГЛП, но получали гиполипидемическую терапию 86%. У оставшихся 14% нарушения липидного обмена были выявлены впервые и соответствующее лечение еще не было назначено.

Гиполипидемическая терапия назначалась врачами терапевтами, врачами общей практики (семейными врачами), кардиологами и преимущественно включала в себя статины (рисунок). Большинство пациентов (82%) получали аторвастатин, средняя доза которого составила 16,38±2,05 мг (от 10 до 40 мг в сутки). Данные регистра, который ведется с 2021 г., не позволяют в полной мере оценить приверженность пациентов к лечению, длительность гиполипидемической терапии, развитие нежелательных реакций при использовании статинов. Но можно утверждать, что все 86% пациентов получали гиполипидемическую терапию не менее 1 года.



Гиполипидемическая терапия в изучаемых группах

Однако достоверно различия по средним значениям ХС-нЛПВП у пациентов на фоне лечения и без такового не получено (табл. 3). Это соответствует данным литературы, в которой неоднократно подчеркивается необходимость агрессивного медикаментозного лечения с применением комбинированной гиполипидемической терапии, новых препаратов, поскольку при СГХ монотерапия статинами малоэффективна [1, 3–5, 7–10].

Таблица 3

Уровень атерогенного холестерина в зависимости от приема статинов

Показатель	На фоне лечения	Без лечения	Значение <i>t</i> -критерия Стьюдента		Достоверность
			полученное	критическое	
Уровень ХС-нелПВ, ммоль/л	6,76±0,98	7,1±1,05	0,94	1,99	Нет

Корреляционно-регрессионный анализ показал, что имеется тесная связь между приемом статинов и стенозом коронарных артерий более 50% (коэффициент связи $Q = 0,55$), однако гиполипидемическая терапия не имеет сильной связи с наличием документированного атеросклероза нижних конечностей ($Q = 0,06$) и сонных артерий ($Q = 0,29$). Лица женского пола чаще страдают ожирением ($Q = 0,5$).

Известно, что пациенты с ожирением имеют более высокий риск заражения COVID-19. Это подтвердилось и в нашей работе: женщины с возможной СГХ чаще, чем мужчины, имели указание на перенесенную новую коронавирусную инфекцию в анамнезе ($Q = 0,53$).

Недостатком исследования являются небольшая выборка и малое количество мужчин. В настоящее время работа продолжается.

Проведенное нами исследование позволило сформулировать следующие предварительные выводы.

Выводы. 1. По данным Регионального регистра, среди пациентов с нарушением липидного обмена предполагаемая СГХ чаще выявляется у женщин, и они старше мужчин.

2. У мужчин чаще, чем у женщин, отмечается смешанный тип ГЛП (II Б) и, соответственно, – более высокий уровень ТГ.

3. Женщины в 2 раза чаще имеют ожирение и страдают сахарным диабетом.

4. В когорте пациентов с ожирением больше пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19.

5. По большинству анализируемых клинических, лабораторных и инструментальных показателей не выявлено гендерных отличий.

6. Назначенная у 86% пациентов гиполипидемическая терапия неадекватна, в 82% проводится в режиме монотерапии статинами, которые применяются в неадекватной дозе, что подтверждается отсутствием достоверной разницы между уровнем атерогенных липидов у пациентов, получающих статины, и пациентов, не получающих их. Пациенты с предполагаемой СГХ должны получать более агрессивную комбинированную липидснижающую терапию.

Литература

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 5. С. 121–193. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.

2. Демография [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики: сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 25. 09. 2022).

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. № 1(38). С. 7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.

4. Дислипидемия 2022 – как снизить риск и достичь цели / М.В. Ежов, М.В. Сергеенко, Н.М. Ажмеджанов и др. // Атеросклероз и дислипидемии. 2022. № 3(48). С. 59–68 DOI: 10.34687/2219-8202.

5. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 5–232. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
6. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ренессанс) / М.В. Ежов, С.А. Близняк, Н.А. Тмоян и др. // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 5. С. 7–13. DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
7. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.В. Дупляков и др. // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 2(27). С. 5–15.
8. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.А. Рожкова и др. // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 4(25). С. 21–29.
9. Семейная гиперхолестеринемия / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.Е. Колмакова и др. М.: ООО «Патисс», 2021. 84 с.
10. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А.А. Хрипунова, О.И. Боева, А.Р. Джанибекова и др. // Терапия. 2020. Т. 6, № 5(39). С. 147–156. DOI 10.18565/therapy.2020.5.147-156.
11. Goldstein J.L., Brown M.S. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*, 1977, vol. 46, pp. 897–930.
12. Luirink I.K., Wiegman A., Kusters D.M. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med*, 2019, vol. 381(16), pp. 1547–1556. DOI: 10.1056/nejmoa1816454.
13. Turgeon R.D., Barry A.R., Pearson G.J. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician.*, 2016, vol. 62(1), pp. 32–37.

ОПАЛИНСКАЯ ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (opalinskaya_irina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-269X>).

БУСАЛАЕВА ЕЛЕНА ИСААКОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; доцент кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (busa-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>).

БАБОКИН ВАДИМ ЕГОРОВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней, Чувашский государственный университет; главный врач, Республиканский кардиологический диспансер, Россия, Чебоксары (rkd@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-8762>).

ВАСИЛЬЕВА НИНА ПРОКОПЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ninajur@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-9436>).

ФЕДОРОВА СОФЬЯ СЕРГЕЕВНА – клинический ординатор, кафедра факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Sone4ka.klass@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0981-3748>).

СТЕПАНОВА ЕВГЕНИЯ ПЕТРОВНА – клинический ординатор, кафедра факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Yevgeniya.stepanova.2000@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5966-167X>).

Irina V. OPALINSKAYA, Elena I. BUSALAEVA, Vadim E. BABOKIN,
Nina P. VASILYEVA, Sofya S. FEDOROVA, Evgeniia P. STEPANOVA

GENDER DIFFERENCES IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Key words: *familial hypercholesterolemia, gender differences, dyslipidemia, cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, very low-density lipoproteins.*

Lipid metabolism disorders are an important part in the pathogenesis of cardiovascular diseases. There are genetic forms of dyslipidemia, so-called familial hypercholesterolemia. In this condition, the risk of morbidity and mortality from cardiovascular pathology increases many times. In 2021, an active work was begun in the Chuvash Republic to create a regional

(Republican) register accumulating information about patients with lipid metabolism disorders. The authors were the first to attempt to identify individuals with a high probability of familial hypercholesterolemia among them, an analysis of clinical manifestations and ongoing therapy was carried out.

The purpose of this work was to study the prevalence and clinical features of familial lipid metabolism disorders among residents of the Chuvash Republic.

Materials and methods. For the purposes of the study out of 7838 persons with dyslipidemia documented during 2021, 100 persons aged 40 to 86 years were selected, the average age was 63.29 ± 9.24 years, there were 26% men and 74% women with cholesterol levels of more than 7 mmol/l and/or triglycerides of more than 10 mmol/l, which was regarded as a probable hereditary familial hypercholesterolemia. Anthropometric data, anamnestic data, results of laboratory and instrumental studies were taken into account. For further analysis, the patients were divided into two groups based on their gender.

Results. No differences were revealed between the groups in most of the analyzed clinical, laboratory and instrumental indicators. In women with probable familial hypercholesterolemia, obesity is twice more common than in men. Obese women were more likely to have a history of COVID-19 infection ($Q = 0.53$). Correlation and regression analysis showed that statins intake and coronary arterial stenosis are closely correlated – more than 50% (correlation coefficient $Q = 0.55$), however, the fact of lipid-lowering therapy has no strong connection with documented atherosclerosis of the lower extremities ($Q = 0.06$) and the carotid arteries ($Q = 0.29$).

Conclusions. According to the Regional Register of the Chuvash Republic, women significantly predominate among people with suspected familial hypercholesterolemia, and they are older than men. Men are more likely than women to have a mixed type of hyperlipidemia and, consequently, a higher level of triglycerides. The conducted lipid-lowering therapy is insufficient in 86%, which is confirmed by the absence of a significant difference in the level of atherogenic lipids between patients receiving statins and patients not receiving them.

References

1. 2019 Rekomendatsii ESC/EAS po lecheniyu dislipidemii: modifikatsiya lipidov dlya snizheniya serdechno-sosudistogo riska [2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 5, pp. 121–193. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
2. Demografiya [Demographics of the population]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (Access Data 2022, Sept. 25).
3. Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, VII peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020, no. 1(38), pp. 7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.
4. Ezhov M.V., Sergienko M.V., Azhmedzhanov N.M. et al. *Dislipidemiya 2022 – kak snizit' risk i dostich' tseli* [Dyslipidemia 2022 – how to reduce the risk and achieve the goal?]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2022, no. 3 (48), pp. 59–68. DOI: 10.34687/2219-8202.
5. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. *Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. Natsional'noe rukovodstvo 2022* [Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2022, no. 21(4), pp. 5–232. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
6. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. et al. *Registr patsientov s semeinoy giperkholesterinemiei i patsientov ochen' vysokogo serdechno-sosudistogo riska s nedostatochnoy effektivnost'yu provodimoy gipolipidemicheskoy terapii (renessans)* [Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS)]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2019, vol. 24, no. 5, pp. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
7. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V. et al. *Rezultaty Rossiiskoi nauchno-issledovatel'skoi programmy po diagnostike i lecheniyu bol'nykh semeinoy giperkholesterinemiei. Vysokaya rasprostranennost', nizkaya informirovannost', plokhaya priverzhenost'* [Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2017, no. 2(27), pp. 5–15.
8. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A. et al. *Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu semeinoy giperkholesterinemii* [Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2016, no. 4(25), pp. 21–29.
9. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Kolmakova T.E. et al. *Semeinaya giperkholesterinemiya* [Familial hypercholesterolemia]. Moscow, Patiss Publ, 2021, 84 p.

10. Khripunova A.A., Boeva O.I., Dzhanibekova A.R. et al. *Epidemiologiya i osobennosti diagnostiki semeinoi giperkholesterinemii v rossijskoi populyatsii* [Epidemiology and diagnostics of familial hypercholesterolemia in the Russian population]. *Terapiya*, 2020, vol. 6, no. 5(39), pp. 147–156. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.147-156.

11. Goldstein J.L., Brown M.S. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*, 1977, vol. 46, pp. 897–930.

12. Luirink I.K., Wiegman A., Kusters D.M. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med*, 2019, vol. 381(16), pp. 1547–1556. DOI: 10.1056/nejmoa1816454.

13. Turgeon R.D., Barry A.R., Pearson G.J. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician.*, 2016, vol. 62(1), pp. 32–37.

IRINA V. OPALINSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (opalinskaya_irina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-269X>).

ELENA I. BUSALAEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal and Family Medicine, The Institute of Postgraduate Medical Education; Faculty and Hospital Therapy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (busa-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>).

VADIM E. BABOKIN – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Chuvash State University; Chief Physician, Republican Cardiology Dispensary, Russia, Cheboksary (rkd@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-8762>).

NINA P. VASILYEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ninajur@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-9436>).

SOFYA S. FEDOROVA – Clinical Resident, Department of Faculty and Hospital the Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Sone4ka.klass@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0981-3748>).

EVGENIJA P. STEPANOVA – Clinical resident of Department of Faculty and Hospital the Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Yevgeniya.stepanova.2000@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5966-167X>).

Формат цитирования: Опалинская И.В., Бусалаева Е.И., Бабокин В.Е., Васильева Н.П., Федорова С.С., Степанова Е.П. Гендерные отличия при семейной гиперхолестеринемии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 14–22. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-14-22.

УДК 616-079.1
ББК 55.6

Д.В. ПАСЫНКОВ, С.Н. МЕРИНОВ, Е.А. РОМАНЫЧЕВА,
Л.Х. МУХАМАТГАЛЕЕВА, О.А. ПАВЛИКОВА,
М.Н. НАСРУЛЛАЕВ, А.Л. ФЕДОРОВ, О.В. БУСЫГИНА

К ВОПРОСУ О СОПОСТАВИМОСТИ РАЗМЕРОВ ИЗМЕНЕНИЙ, СООТВЕТСТВУЮЩИХ РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРИ ПЛЕНОЧНОЙ И ЦИФРОВОЙ МАММОГРАФИИ

Ключевые слова: цифровая маммография, пленочная маммография, рак молочной железы, размер изменения.

В последние годы традиционная пленочная технология маммографии стала вытесняться цифровой технологией, однако необходимы сравнительные исследования сопоставимости размеров изменений при использовании данных технологий.

Цель исследования – оценка сопоставимости размеров изменений, соответствующих раку молочной железы, при цифровой и пленочной маммографии, а также клинического значения выявленных зависимостей.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 27 наборов цифровых и пленочных маммограмм пациенток с раком молочной железы, выполненных с интервалом не более 2 месяцев (цифровая – после пленочной). По изображениям производили оценку одного и того же стандартизованного размера образования.

Результаты. Средний размер изменений, соответствующих раку молочной железы, на пленочных маммограммах составил $16,96 \pm 8,44$ мм, на цифровых – $15,63 \pm 8,16$ мм и $15,67 \pm 7,96$ мм ($p > 0,05$). Размах вариации разности размера образования по данным пленочной и цифровой маммографии составил 0–5 мм (0–30%). Случаев увеличения размеров образования на цифровых маммограммах по сравнению с пленочными не отмечалось. В 37,04% ($n = 10$) случаев размеры изменений при обоих видах маммографии соответствовали, в 29,63% ($n = 8$) занижение размеров при цифровой маммографии не превышало 10%; в 25,93% ($n = 7$) случаев – 20%; в 7,40% ($n = 2$) – 30%. Клинически значимым занижение размеров подозрительных изменений при цифровой маммографии становилось при их абсолютном размере менее 1 см, когда на фоне жировой и фиброзно-жировой паренхимы они становились плохо заметными визуально, а также в ситуациях, когда подозрительные изменения были неотличимыми от доброкачественных зон высокой плотности. Использование системы компьютерного анализа маммограмм во всех случаях обеспечило маркировку изменений, соответствующих раку молочной железы.

Выводы. Размеры изменений, соответствующих раку молочной железы (отличных от скоплений микрокальцинатов, различия размеров которых продемонстрировано не было) при пленочной и цифровой маммографии могут различаться на 0–30%, что не позволяет использовать данные методики как взаимозаменяемые. С учетом возможности занижения размеров малых изменений, что делает их трудно идентифицируемыми при визуальном анализе цифровых маммограмм, целесообразно рутинное использование системы компьютерного анализа с последующим прицельным анализом промаркированных зон.

Рак молочной железы (РМЖ) является агрессивной опухолью, характеризующейся высокой заболеваемостью и летальностью. Во всем мире в 2018 г. доля РМЖ в структуре онкологической заболеваемости составила 11,6%, в результате данная патология разделила первое место с раком легкого. При этом доля РМЖ в структуре смертности в результате новообразований составила 6,6%, что соответствовало четвертому месту после рака легкого, желудка и печени [3]. В Российской Федерации в 2019 г. было взято на учет 66 990 пациентов с данной патологией при индексе накопления 10,7 и летальности 2,9%. При этом в I стадии заболевание было выявлено у 27,8% пациентов, а одногодичная летальность после постановки диагноза составила 5,5% [2].

Общеизвестным и наиболее эффективным инструментом скрининга РМЖ является маммография, обеспечивающая не только массовое выявление ранних форм данной патологии, но и достоверное снижение смертности в результате РМЖ у пациенток в возрасте ≥ 50 лет. В частности, было показано, что регулярное выполнение маммографии снижало риск смерти в результате РМЖ на 49% (относительный риск (ОР): 0,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,48–0,55; $P < 0,001$) и риск смерти в результате РМЖ в течение 10 лет после постановки данного диагноза – на 50% (ОР = 0,50; 95%-ный ДИ: 0,46–0,55; $P < 0,001$) по сравнению с таковыми при отказе от участия в таких программах [1, 6].

В последние годы традиционная пленочная технология маммографии стала вытесняться цифровой технологией, преимуществами которой известны и неоспоримы. При сравнительном анализе данных технологий было показано, что обе обеспечивают аналогичные значения частоты выявления идентифицированных в процессе скрининга и интервальных РМЖ (2,51–2,69/1000), однако после первичного скрининга цифровая маммография (ЦМ) ассоциировалась с более высоким показателем вызовов пациенток для дополнительного обследования (3,0% против 2,1%; $p < 0,001$) и более низким прогностическим значением положительного результата (19,9% против 25,6%; $p = 0,002$), нежели пленочная [5].

Этот феномен может объясняться тем фактом, что пространственное разрешение при пленочной маммографии (ПМ) составляет не менее 16 пар линий/мм (пл/мм). Для достижения аналогичного разрешения размеры пиксела изображения при ЦМ должны составлять не более 31 мкм [7]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), достаточной для диагностики РМЖ на ранних стадиях является система, позволяющая получать изображение с разрешением не менее 20 пл/мм. Однако на сегодняшний день производство дешевых детекторов с размером пиксела менее 50 мкм сопряжено с техническими трудностями, и данный показатель у большинства коммерческих систем выше этого порога [8]. В результате в настоящее время большинство выпускающихся в РФ и представленных на рынке данной страны импортных цифровых маммографов не соответствуют данным рекомендациям ВОЗ, поскольку размер пиксела изображения даже у топовых моделей ведущих зарубежных производителей редко бывает менее 85 мкм.

Цель исследования – оценка сопоставимости размеров изменений, соответствующих РМЖ, при цифровой и пленочной маммографии, а также клинического значения выявленных зависимостей.

Материалы и методы исследования. Материалом нашего исследования послужили 27 пар наборов цифровых и пленочных маммограмм пациенток с морфологически верифицированным РМЖ, проявлявшимся различными видами изменений (очаговыми образованиями и/или скоплениями микрокальцинатов). Данные маммографии были выполнены по различным причинам с интервалом не более 2 месяцев (цифровая – после пленочной). В течение этого периода пациентки не получали какой-либо терапии, способной влиять на размеры РМЖ. Пленочная маммография выполнялась на большом количестве различных систем по стандартным методикам, цифровая – на системах Siemens Mammomat 3000 Nova и Siemens Mammomat Fusion при стандартных заводских настройках алгоритмов получения изображений.

На пленочных и цифровых маммограммах в аналогичных проекциях производили оценку одного и того же размера области изменений следующим образом. Выбирали фрагменты контура опухоли, расположенные приблизительно

на диаметрально противоположных участках контура, которые легко идентифицировались как на пленочных, так и на цифровых маммограммах в одной и той же проекции (предпочитали краниокаудальную, поскольку укладка при ней в большей степени стандартизована), и измеряли данный размер (рис. 1). При измерении на пленочных маммограммах пользовались обычной линейкой, на цифровых выполняли два измерения: с использованием стандартного инструмента «Линейка» программы просмотра изображений и с помощью обычной линейки на экране рабочей станции после коррекции (обычно увеличения) размеров изображения до значений, аналогичных таковым пленочной маммограммы.

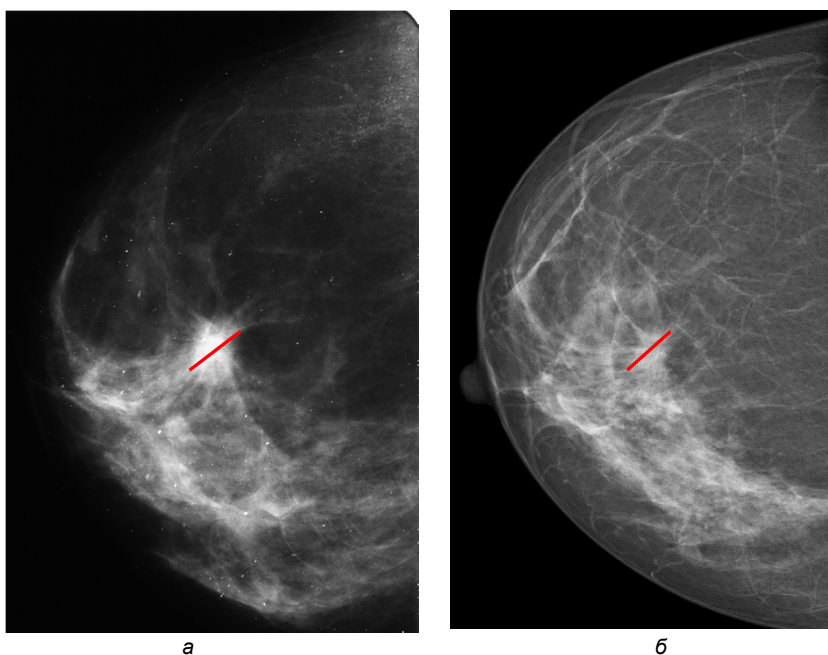


Рис. 1. Пример стандартизованного измерения образования молочной железы на пленочной (а) и цифровой (б) маммограммах в идентичной (краниокаудальной) проекции: линией показан стандартизованный размер. На ЦМ обращает на себя внимание практически полное отсутствие перифокальной зоны низкоинтенсивного затемнения, что делает визуальный размер образования меньше по сравнению с определяемым на ПМ

В качестве системы компьютерного анализа (CAD) маммограмм использовали систему MammCheck II собственной разработки, обеспечивавшую маркировку областей на маммограммах, которые могли соответствовать РМЖ [4].

Статистическая обработка. В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонения, для ненормально распределенных – медиану и размах вариации. Сравнение нормально распределенных выборок производили с использованием t -критерия Стьюдента, ненормально распределенных – с использованием критерия Уилкоксона. Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую достоверность различия сравниваемых

выборок констатировали при получении значений $P < 0,05$. Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний размер изменений, соответствующих РМЖ, на ПМ составил $16,96 \pm 8,44$ мм. Оба вида измерения на ЦМ дали аналогичные результаты, и средний размер изменений составил $15,63 \pm 8,16$ мм и $15,67 \pm 7,96$ мм ($p > 0,05$) при измерении с помощью стандартного инструмента программы просмотра и обычной линейки соответственно. Несмотря на номинальное различие, достоверности различия размеров изменений по данным ПМ и ЦМ в общей выборке достигнуто не было ($p > 0,05$), что может быть обусловлено малым объемом выборки. Размах вариации разности размера образования по данным ПМ и ЦМ составил 0–5 мм (0–30%) при обоих вариантах измерения на цифровых маммограммах. Случаев обратной зависимости (увеличения размеров образования на ЦМ по сравнению с размерами образования на ПМ) не зарегистрировано.

При анализе распределения выраженности занижения размеров изменений, соответствовавших РМЖ, при ЦМ по сравнению с ПМ было показано, что в 37,04% ($n = 10$) случаев оба размера соответствовали друг другу, в 29,63% ($n = 8$) занижение размеров при ЦМ не превышало 10%; в 25,93% ($n = 7$) случаев – 20%; в 7,40% ($n = 2$) – 30%. Таким образом, занижение размеров образования при ЦМ отмечалось в 62,16% случаев.

При анализе степени занижения размеров, по данным ЦМ, в зависимости от вида изменений были получены следующие результаты.

Скопления микрокальцинатов ($n = 2$) имели идентичный размер при обоих видах маммографии, что неудивительно ввиду высокой рентгеновской плотности микрокальцинатов, хорошо отображаемой при любых вариантах маммографии.

Плотные образования с узкой перифокальной зоной или без таковой ($n = 11$) характеризовались отсутствием значительных изменений размеров, поскольку различие размеров при ЦМ по сравнению с ПМ не превышало 10% и определялось, главным образом, шириной данной перифокальной зоны (рис. 2).

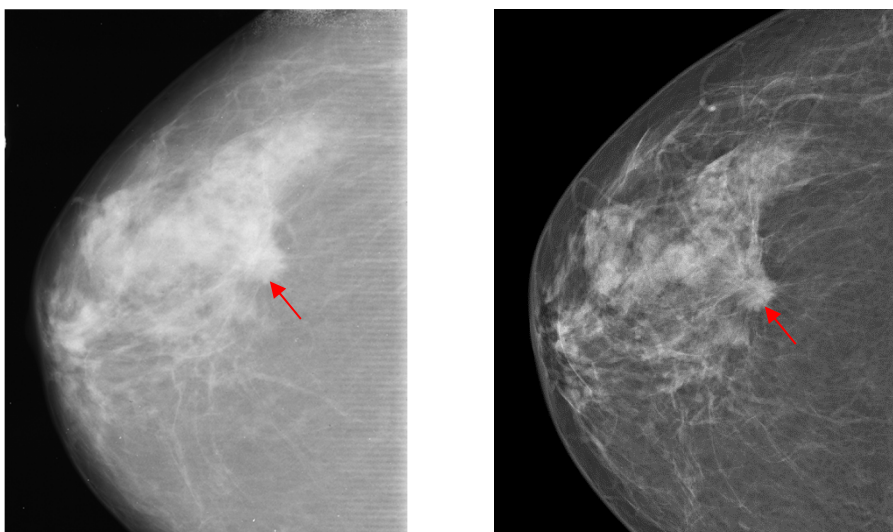


Рис. 2. Пример спикულიрованного образования (стрелки), не ассоциированного с наличием значимой перифокальной зоны низкоинтенсивного затемнения, на ПМ (а), в результате чего его размеры соответствуют таковым на ЦМ (б)

Напротив, образования, характеризовавшиеся широкой перифокальной зоной вокруг относительно малого плотного центра ($n = 14$), характеризовались наибольшим различием размеров при ЦМ и ПМ (см. рис. 1). Таким образом, вероятность и выраженность занижения размеров в данной ситуации были особенно высоки, что при малых размерах изменений могло иметь клиническое значение в следующих ситуациях.

Уменьшение визуального размера изменения до значений, ассоциированных с трудностями при визуальной идентификации ($n = 3$), было характерно для образований малого размера (менее 1 см), расположенных на фоне паренхимы жировой и фиброзно-жировой плотности (типов А-В по классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики (ACR) 2013); в результате визуальное уменьшение размеров патологической области приводило к тому, что данная патологическая область становилась плохо заметной при визуальном анализе либо напоминала область проекционного пересечения связок Купера, что потенциально могло являться причиной ее пропуска (рис. 3). Нивелированию данной ситуации, как представляется, способствовало рутинное использование САД, промаркировавшей все такие образования.

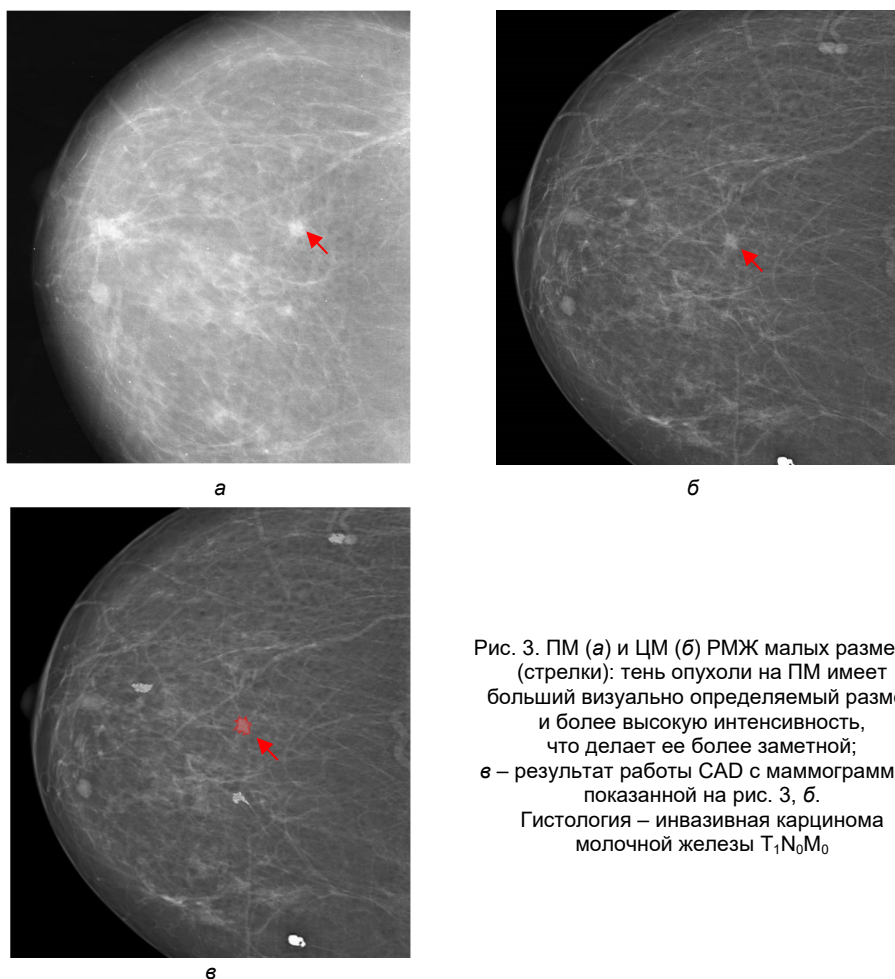


Рис. 3. ПМ (а) и ЦМ (б) РМЖ малых размеров (стрелки): тень опухоли на ПМ имеет больший визуально определяемый размер и более высокую интенсивность, что делает ее более заметной; в – результат работы САД с маммограммой, показанной на рис. 3, б. Гистология – инвазивная карцинома молочной железы $T_1N_0M_0$

Уменьшение визуального размера патологического очага делало его практически неотличимым от аналогичных доброкачественных зон высокой плотности на маммограмме ($n = 4$). Данная ситуация отмечалась также при образованиях малого размера (до 1 см), располагавшихся на фоне плотной (ACR C-D) паренхимы, особенно островкового типа. В результате образование, четко определявшееся на пленочных маммограммах, с визуальными характеристиками, не соответствующими таковым островкам паренхимы, становилось практически неотличимым от них при ЦМ (рис. 4). Рутинное использование САД во всех случаях обеспечивало маркировку зон залегания РМЖ, однако присутствие ложно положительных меток могло затруднять интерпретацию результатов ее работы, в связи с чем в дополнение к маммографии выполнялось прицельное ультразвуковое исследование (УЗИ) промаркированных зон, обеспечивавшее в итоге уверенное выявление опухолевого очага.

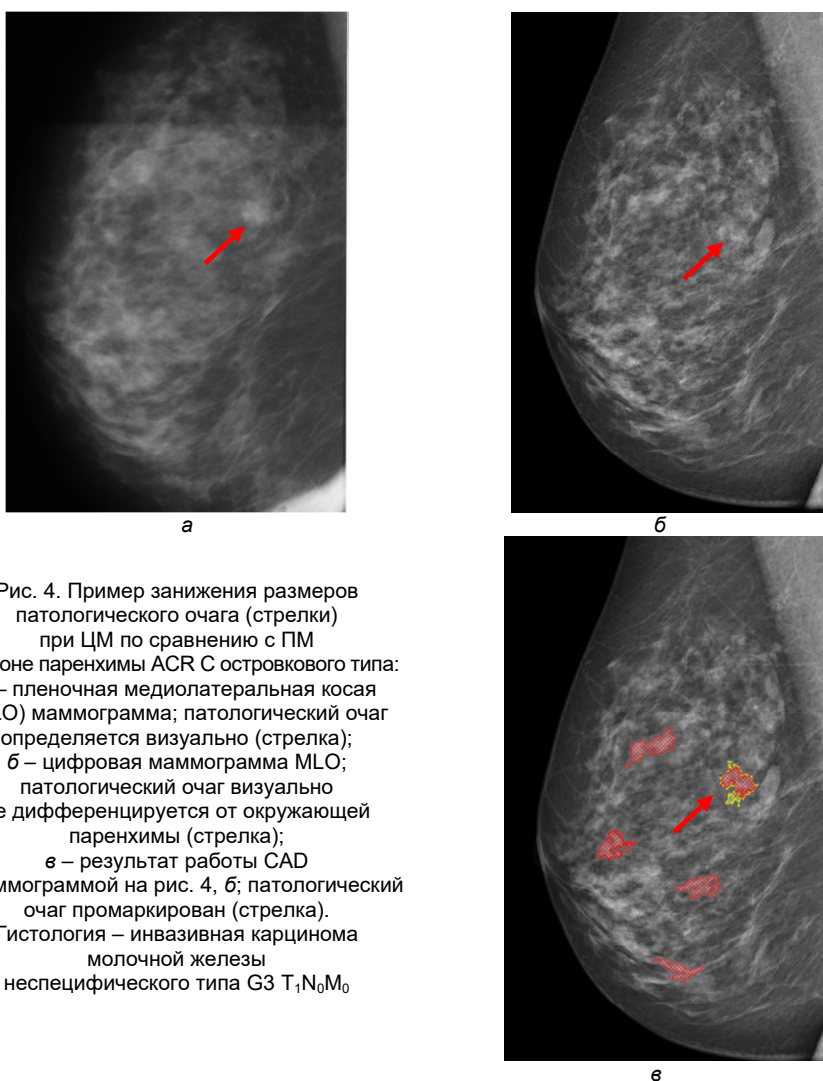


Рис. 4. Пример занижения размеров патологического очага (стрелки) при ЦМ по сравнению с ПМ на фоне паренхимы ACR C островкового типа:
 а – пленочная медиолатеральная косая (MLO) маммограмма; патологический очаг определяется визуально (стрелка);
 б – цифровая маммограмма MLO; патологический очаг визуально не дифференцируется от окружающей паренхимы (стрелка);
 в – результат работы САД с маммограммой на рис. 4, б; патологический очаг промаркирован (стрелка).
 Гистология – инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа G3 T₁N₀M₀

Выводы. Размеры изменений, соответствующих РМЖ (отличных от скопленений микрокальцинатов, различия размеров которых продемонстрировано не было), при ПМ и ЦМ могут различаться в диапазоне 0–30%, что не позволяет использовать данные методики как взаимозаменяемые при динамическом наблюдении подозрительных изменений молочной железы, пока не будет доказано обратное при прямой сравнительной оценке используемых для этого маммографических систем.

Литература

1. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса / П.Г. Лабазанова, Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2020. Т 10, № 2. С. 205–222.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68(6), pp. 394–424.
4. Egoshin I., Pasyukov D., Kolchev A. et al. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value. In: 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems, COMCAS 2017, 2018, Jan, pp. 1-6.
5. De Munck L., de Bock G., Otter R. et al. Digital vs screen-film mammography in population-based breast cancer screening: performance indicators and tumour characteristics of screen-detected and interval cancers. *Br J Cancer*, 2016, vol. 115, pp. 517–524.
6. Duffy S.W., Tabár L., Yen A. M.-F. et al. Beneficial Effect of Consecutive Screening Mammography Examinations on Mortality from Breast Cancer: A Prospective Study. *Radiology*, 2021, vol. 299, pp. 541–547.
7. Kim H.-M., Chon K.S. Changes in Spatial Resolution at Position of the Detector in Digital Mammography System. *Journal of the Korean Society of Radiology*, 2016, vol. 10 (3), pp. 215–222.
8. Seibert J.A. Experience with a computed radiography mammography system and comparison with other systems. *Applied Radiology*, 2006, suppl., pp. 10–16.

ПАСЫНКОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, Республиканский онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (passynkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>).

МЕРИНОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Республиканский онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (xhafabayer@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-8815>).

РОМАНЫЧЕВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Республиканский онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (katerina.rtt@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-092X>).

МУХАМАТГАЛЕЕВА ЛУИЗА ХАМБАЛЕВНА – кандидат медицинских наук, врач-онколог онкохирургического отделения № 1, Республиканский онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (luizamed@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1933-0184>).

ПАВЛИКОВА ОЛЬГА АРКАДЬЕВНА – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (pavlikova.olga@mail.ru).

НАСРУЛЛАЕВ МАГОМЕД НУХАДИЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, Казанская государственная медицинская академия – Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (msh.avia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>).

ФЕДОРОВ АЛЕКСЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Марийский государственный университет, Россия, Йошкар-Ола (alex-doctor74@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1019-1774>).

БУСЫГИНА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Республиканский онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (busygina.olga@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-2217>).

Dmitry V. PASYNKOV, Sergei N. MERINOV, Ekaterina A. ROMANYCHEVA,
Luisa Kh. MUKHAMATGALEEVA, Olga A. PAVLIKOVA,
Magomed N. NASRULLAYEV, Alexey L. FEDOROV, Olga V. BUSYGINA

REVISITING COMPARABILITY OF THE SIZES OF CHANGES CORRESPONDING TO BREAST CANCER IN FILM AND DIGITAL MAMMOGRAPHY

Key words: digital mammography, film mammography, breast cancer, the size of the change.

In recent years, the traditional film technology of mammography has been replaced by digital technology, but comparative studies aimed at comparability of the size of changes when using these technologies are needed.

The aim of the study was to assess the comparability of the size of changes corresponding to breast cancer in digital and film mammography, as well as the clinical significance of the dependencies identified.

Material and methods. The study material was 27 sets of digital and film mammograms of patients with breast cancer, performed at intervals of no more than 2 months (digital mammograms – after film ones). The images were used to evaluate the same standardized neoplasm size.

Results. The average size of changes corresponding to breast cancer on film mammograms was 16.96 ± 8.44 mm, on digital ones – 15.63 ± 8.16 mm and 15.67 ± 7.96 mm ($p > 0.05$). The range of variation in the difference in the neoplasm size according to film and digital mammography was 0-5 mm (0-30%). There were no cases of an increase in the neoplasm size on digital mammograms compared to film ones. In 37.04% ($n = 10$) of cases, the size of the changes in both types of mammography corresponded, in 29.63% ($n = 8$) understatement in digital mammography did not exceed 10%; in 25.93% ($n = 7$) of cases – 20%; in 7.40% ($n = 2$) – 30%. Underestimation of suspicious changes' sizes during digital mammography became clinically significant when their absolute size was less than 1 cm, when they became poorly visible against the background of fatty and fibrous-fatty parenchyma; as well as in situations when suspicious changes were indistinguishable from benign high-density zones. The use of a computer analysis system of mammograms in all cases ensured labeling changes corresponding to breast cancer.

Conclusions. The sizes of changes corresponding to breast cancer (different from microcalcific clusters, the size differences of which were not demonstrated) in film and digital mammography may differ by 0-30%, which does not allow using these techniques as interchangeable ones. Taking into account the possibility of underestimating the size of small changes, which makes them difficult to identify in the visual analysis of digital mammograms, it is advisable to use routinely a computer analysis system with subsequent targeted analysis of the labeled zones.

References

1. Labazanova P.G., Rozhkova N.I., Burdina I.I. et al. Mammograficheskaya plotnost' i risk razvitiya raka molochnoi zhelezy. Vzgl'yad na istoriyu izucheniya voprosa [Mammographic density and risk of breast cancer (a look at the history of studying the issue)]. *REJR*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 205–222.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadovaya A.O., eds. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu* [The oncology care for Russian population in 2019: state of the art. Moscow, MNIIO im. P.A. Gertzena]. Moscow, 2020, 239 p.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394–424.
4. Egoshin I., Pasyukov D., Kolchev A. et al. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value. In: 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems, COMCAS 2017, 2018, Jan., pp. 1-6.
5. De Munck L., de Bock G., Otter R. et al. Digital vs screen-film mammography in population-based breast cancer screening: performance indicators and tumour characteristics of screen-detected and interval cancers. *Br J Cancer*, 2016, vol. 115, pp. 517–524.
6. Duffy S.W., Tabár L., Yen A. M.-F. et al. Beneficial Effect of Consecutive Screening Mammography Examinations on Mortality from Breast Cancer: A Prospective Study. *Radiology*, 2021, vol. 299, pp. 541–547.
7. Kim H.-M., Chon K.S. Changes in Spatial Resolution at Position of the Detector in Digital Mammography System. *Journal of the Korean Society of Radiology*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 215–222.
8. Seibert J.A. Experience with a computed radiography mammography system and comparison with other systems. *Applied Radiology*, 2006, suppl., pp. 10–16.

DMITRY V. PASYNKOV – Candidate of Medical Sciences, Head of Radiology Department, Republican Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (passynkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>).

SERGEI N. MERINOV – Radiologist, Radiology Department, Republican Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (xhafabayer@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-8815>).

EKATERINA A. ROMANYCHEVA – Radiologist, Radiology Department, Republican Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (katerina.rrr@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-092X>).

LUIA Kh. MUKHAMATGALEEVA – Candidate of Medical Sciences, Oncologist, 1st Department of Oncology Surgery, Republican Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (luisamed@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1933-0184>).

OLGA A. PAVLIKOVA – Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Department of Anti-Cancer Medical Therapy, Republican Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (pavlikova.olga@mail.ru).

MAGOMED N. NASRULLAYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Kazan (msh.avia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>).

ALEXEY L. FEDOROV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery, Mari State University, Russia, Yoshkar-Ola (alex-doctor74@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1019-1774>).

OLGA V. BUSYGINA – Radiologist, Radiology Department, Republican Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (busygina.olga@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-2217>).

Формат цитирования: Пасынков Д.В., Меринов С.Н., Романычева Е.А., Мухаматгалеева Л.Х., Павликова О.А., Насруллаев М.Н., Федоров А.Л., Бусыгина О.В. К вопросу о сопоставимости размеров изменений, соответствующих раку молочной железы, при пленочной и цифровой маммографии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 23–31. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-23-31.

М.М. РОМАНОВ, Ирек Р. ХАФИЗОВ,
Ильдар Р. ХАФИЗОВ, Р.Г. ХАФИЗОВ**ПРЕЦИЗИОННЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ
ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СТИРАЕМОСТИ
И ПОЛНОМ ОТСУТСТВИИ ЗУБОВ**

Ключевые слова: силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком, центральная окклюзия, устройство для определения протетической плоскости, зубные протезы, импортозамещение.

Определение центральной окклюзии и формирование протетической плоскости является сложным и трудоемким этапом протезирования при таких состояниях сниженной высоты нижнего отдела лица, как декомпенсированная форма патологической стираемости зубов и полное отсутствие зубов. В современной стоматологии существует большое количество методик, способов и устройств для определения и конструирования протетической плоскости и дальнейшего определения центрального соотношения челюстей. Все они требуют проведения множества манипуляций для получения конечного результата. Нередко возникают ошибки при определении центрального соотношения челюстей, которые могут повлиять на качество изготовленных протезов, их эстетичность и функциональность.

Цель исследования – усовершенствование способа определения центральной окклюзии на основе применения авторского устройства.

Материалы и методы. Для устранения недостатков известных способов и методик определения протетической плоскости и центрального соотношения челюстей нами разработано и запатентовано устройство для снятия слепка и одномоментного определения протетической плоскости, а также метод для последующего изготовления силиконового базиса с окклюзионными валиками для определения центральной окклюзии, которые представлены в данной статье.

Результаты. В ходе применения на практике разработанного нами способа определения центральной окклюзии на основе применения авторского устройства выявили его достоинства, а также недостатки традиционного общеизвестного способа определения центральной окклюзии восковыми базисами с прикусными шаблонами.

Выводы. Использование предлагаемого нами способа определения протетической плоскости и центрального соотношения челюстей на этапах проведения ортопедического лечения пациентов позволяет: значительно сократить время изготовления протезов; определить протетическую плоскость одновременно со снятием рабочего оттиска по четырем направлениям; обеспечить возможность более точного определения протетической плоскости одновременно со снятием слепка; достичь хорошей фиксации базиса в полости рта; исключить деформации базиса в полости рта, упростить исполнение, уменьшить материальные затраты при изготовлении протезов.

Актуальность. Большое количество ошибок, которые часто встречаются в практике ортопедической стоматологии при протезировании больших с нефиксированным прикусом, связаны в основном с качеством определения и фиксации центрального соотношения челюстей [4, 5].

На сегодняшний день существует множество различных способов, методик и устройств, предназначенных для измерения и конструирования протетической плоскости при определении центральной окклюзии. Известные, используемые методики предполагают проведение большого количества сложных манипуляций для получения конечного результата. В современных условиях

в повсеместной клинической практике при протезировании больных с полной адентией получили популярность анатомо-функциональные методы определения центрального соотношения челюстей [3, 7]. Недостатками данного способа являются следующие аспекты: восковой шаблон даже при наличии жёсткого базиса подвержен деформации при извлечении из полости рта, транспортировке, гипсовке и т.д., что ведёт к несоответствию зафиксированного клинически в полости рта соотношения челюстей и воспроизведённого в артикуляторе в лабораторных условиях [2]. Проблемы, связанные с плохой фиксацией и деформацией восковых базисов с прикусными валиками при определении центрального соотношения челюстей, остаются нерешёнными и по сей день. Ошибки, возникающие на этапах определения центральной окклюзии при изготовлении зубных протезов в таких сложных клинических ситуациях, как генерализованная патологическая стираемость зубов, тотальное отсутствие зубов, связанное с выраженной атрофией гребня альвеолярного отростка, приводят к негативным результатам. Точность проведения данного этапа протезирования определяет качество изготовления протезов, а также влияет на весь результат работы. Впоследствии могут образоваться проблемы эстетического, функционального характера, приводящие к осложнениям, экспертизам и юридическим разбирательствам [6]. Безусловно, все это отражается на долговечности протезов, а также на комфорте и удовлетворённости пациентов.

Нарушение естественного положения нижней челюсти (смещение нижней челюсти влево, вправо и вперед) приводит к возникновению патологических состояний у пациента со стороны височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и жевательной мускулатуры [4]. От 28% до 76% больных, обращающихся к стоматологу, имеют жалобы на нарушение функции ВНЧС. Данный факт определяет необходимость проведения тщательного обследования и, как следствие, повышения эффективности лечения ортопедических пациентов с любым размером дефекта зубного ряда с целью формирования баланса нейромышечной системы и зубочелюстного комплекса [1].

В этой связи нами разработан усовершенствованный прецизионный способ определения протетической плоскости с применением авторского устройства, а также метод изготовления базиса с окклюзионными валиками из силиконового материала для определения центрального соотношения челюстей при декомпенсированной форме патологической стираемости и полном отсутствии зубов.

Цель исследования – усовершенствование способа определения центральной окклюзии на основе применения авторского устройства.

Материалы и методы исследования. Нами было разработано и внедрено в практическую деятельность усовершенствованное устройство для снятия слепка и одномоментного определения протетической плоскости (патент на изобретение № 2790776 от 29.06.2022 г. [8]) (рис. 1), а также метод для последующего изготовления силиконового базиса с окклюзионными валиками для определения центральной окклюзии (патент на изобретение № 2792547 от 04.07.2022 г. [9]). Устройство состоит из: слепочной металлической ложки, дуги для определения протетической плоскости лица, Т-образного штифта для определения зрачковой и средней лицевой линии (рис. 1).

Металлическая ложка представляет собой слепочную ложку с перфорациями. В зависимости от размеров челюсти пациента используется один из трех размеров слепочной ложки (рис. 2).



Рис. 1. Устройство для снятия оттиска и одновременного определения протетической плоскости:
 1 – слепочная металлическая ложка; 2 – дуга для определения протетической плоскости лица;
 3 – Т-образный штифт для определения зрачковой и средней лицевой линий;
 4 – места соединения



Рис. 2. Три размера слепочных металлических ложек, используемых в зависимости от размеров челюсти пациента

Дуга для определения протетической плоскости лица состоит из: окклюзионной пластины, основания дуги, двух боковых сторон дуги, отверстий для соединения со стандартной ложкой, рукоятки дуги, отверстия для соединения рукоятки дуги с рукояткой слепочной ложки и Т-образным штифтом для определения зрачковой и средней лицевой линий. Все края дуги закруглены для предотвращения травмирования во время использования (рис. 3).

Окклюзионная пластина дуги выполнена в форме трапеции, которая соединена с основанием дуги монолитно. Размеры окклюзионной пластины составляют: ширина у основания пластины 40 мм, ширина противоположной стороны 60 мм, боковые стороны по 50 мм. Обе боковые стороны дуги являются продолжением основания дуги. Длина основания дуги 160 мм, расстояние между боковыми сторонами дуги в верхней части 185 мм, длина боковых сторон дуги 140 мм. Ширина основания дуги и боковых сторон дуги 20 мм, угол между основанием дуги и боковой стороной дуги с каждой стороны составляет 105° , длина рукоятки дуги равна 40 мм, ширина рукоятки дуги равно 30 мм. Отверстия для соединения со стандартной ложкой расположены на расстоянии 95 мм от края рукоятки дуги, на расстоянии 20 мм в каждую сторону от средней линии рукоятки дуги. Отверстие для соединения рукоятки дуги с ручкой слепочной ложки и Т-образным штифтом для определения зрачковой и средней лицевой линий расположено на средней линии рукоятки дуги на расстоянии 30 мм от края рукоятки дуги. Дуга изготавливается, например, из медицинской стали толщиной 2 мм.

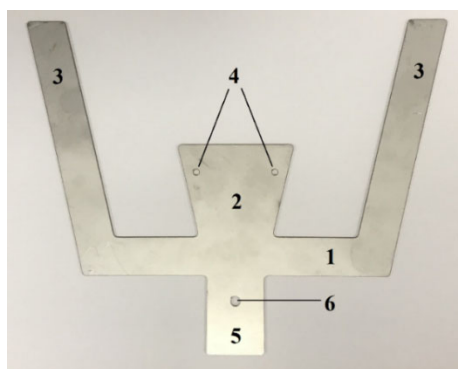


Рис. 3. Изображение дуги для определения протетической плоскости лица:
 1 – основание дуги; 2 – окклюзионная пластина; 3 – боковые стороны дуги;
 4 – отверстия для соединения со стандартной ложкой; 5 – рукоятка дуги;
 6 – отверстие для соединения рукоятки дуги с рукояткой слепочной ложки и Т-образным штифтом для определения зрачковой и средней лицевой линий

Т-образный штифт для определения зрачковой и средней лицевой линий представляет собой Т-образную конструкцию, выполненную из прута диаметром 5 мм, например, из медицинской стали. Длина и ширина Т-образного штифта равны 100 мм. На нижнем конце Т-образного штифта, расположенном вертикально, выполнена резьба для соединения со слепочной металлической ложкой и дугой для определения протетической плоскости лица (показано стрелкой) (рис. 4).

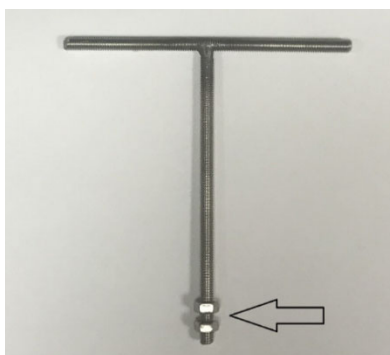


Рис. 4. Т-образный штифт для определения зрачковой и средней лицевой линий

При этом элементы устройства соединены между собой, например, клеевой, винтовым соединением и др. (рис. 1).

При изготовлении конструкции зубных протезов при декомпенсированной форме патологической стираемости по протоколу лечения на этапах снятия оттиска и определения протетической плоскости использовали усовершенствованную авторскую методику снятия оттиска и одномоментного определения протетической плоскости. Для этого применили устройство, разместили в нем оттискную массу, сняли оттиск, контролируя параллельность по носошной линии (кемперовская горизонталь), окклюзионной плоскости, зрачковой и средней лицевой линиям) (рис. 5, 6). Затем извлекли ложку с оттиском из полости рта, отделили оттиск из устройства (рис. 7).

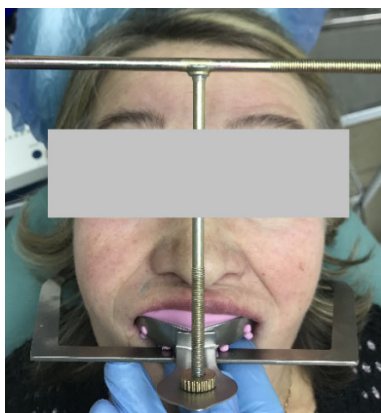


Рис. 5. Снятие оттиска и определение протетической плоскости с использованием авторского устройства, вид спереди



Рис. 6. Снятие оттиска и определение протетической плоскости с использованием авторского устройства, вид сбоку

На следующем этапе обрезали излишки слепочной массы, вышедшей через перфорации, получили силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком на верхнюю челюсть. Далее припасовывали силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком в полости рта, создавали необходимые параметры и формы валика по дуге альвеолярного отростка с вестибулярных и небных сторон, а высота и протетическая плоскость сформированы на этапе снятия оттиска благодаря разработанному и запатентованному нами устройству (рис. 8).



Рис. 7. Сформированный оттиск, отделенный из устройства

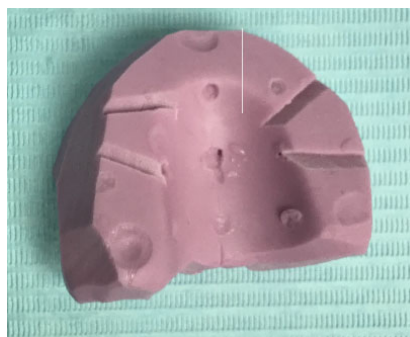


Рис. 8. Силиконовый базис на верхнюю челюсть после созданных необходимых параметров и формы валика по дуге альвеолярного отростка с вестибулярных и небных сторон

Для определения высоты окклюзии (высоты нижней трети лица), ориентируясь по протетической плоскости верхнего силиконового базиса с силиконовым прикусным валиком, припасовывая, приготавливали нижний силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком (рис. 9). Для этого снимали оттиск с нижней челюсти, извлекали его из полости рта, отделяли оттиск из оттисковой ложки, обрезали излишки силиконовой слепочной массы и получали силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком на нижнюю челюсть.

Затем припасовывали силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком на нижнюю челюсть в полости рта, создавали необходимые параметры и формы валика по дуге альвеолярного отростка с вестибулярных и язычных сторон, протетическую плоскость формировали по верхнему силиконовому базису с силиконовым прикусным валиком, после чего вводили в полость рта базисы с силиконовыми прикусными валиками верхней и нижней челюстей и формировали высоту силиконового прикусного валика на нижней челюсти путем



Рис. 9. Силиконовый базис с силиконовым прикусным валиком на нижнюю челюсть

выведения из полости рта и обрезания по высоте до того уровня, когда общая высота прикусных валиков верхней и нижней челюстей при смыкании челюстей составляла ниже на 2-3 мм относительно высоты в состоянии относительного физиологического покоя. После чего на окклюзионных поверхностях силиконовых прикусных валиков делали скальпелем ретенционные борозды (рис. 10).



Рис. 10. Силиконовые базисы с силиконовыми прикусными валиками верхней и нижней челюстей, выверенные ниже на 2-3 мм относительно высоты в состоянии относительного физиологического покоя. Стрелкой указаны ретенционные борозды

Далее определяли центральное соотношение челюстей, для чего силиконовые базисы с прикусными валиками верхней и нижней челюстей вводили в полость рта, наносили на окклюзионные поверхности силиконовых прикусных валиков диспенсером «Garant 1:1» силиконовый материал Bisico Regidar, предназначенный для фиксации, и фиксировали в состоянии центральной окклюзии, прочная фиксации верхнего и нижнего прикусных валиков между собой осуществлялась за счет заполнения силикона для регистрации прикуса в ретенционные борозды (рис. 11).

Затем на вестибулярной поверхности силиконового валика верхней челюсти химическим карандашом наносили ориентиры центральной линии, линию клыков и улыбки, извлекали из полости рта (рис. 12).



Рис. 11. Зафиксированный регистрат прикуса, стрелкой указано заполненный силикон для регистрации прикуса в ретенционные борозды

В результате получали точный регистрат прикуса, зафиксированный в состоянии центральной окклюзии (рис. 13).



Рис. 12. Нанесение ориентиров химическим карандашом на вестибулярной поверхности силиконового валика верхней челюсти



Рис. 13. Регистрат прикуса, зафиксированный в состоянии центральной окклюзии

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе применения на практике разработанного нами способа определения центральной окклюзии на основе применения авторского устройства выявили его достоинства, а также недостатки традиционного общеизвестного способа определения центральной окклюзии восковыми базисами с прикусными шаблонами. Сравнили традиционный способ определения протетической плоскости и центральной окклюзии и предложенный нами способ с использованием авторского устройства по пяти критериям: фиксации прикусных валиков в полости рта, деформации в процессе определения прикуса, времени и трудоемкости определения протетической плоскости и центральной окклюзии (таблица).

Сравнение традиционного способа определения протетической плоскости и центральной окклюзии и способа с использованием авторского устройства

Сравнительная характеристика	Фиксация прикусных валиков в полости рта	Деформация в процессе определения прикуса	Время и трудоемкость определения протетической плоскости и центральной окклюзии	Точность при определении высоты прикуса	Возможность дезинфекционной обработки после извлечения из полости рта для дальнейшей отправки в зуботехническую лабораторию
Определение прикуса восковыми базисами с прикусными шаблонами (традиционный способ)	удовлетворительная	деформируется	трудоемкое, требуется несколько этапов, необходимо несколько посещений пациента к врачу	неточная	Невозможно, так как дезинфицирующие средства могут растворить воск
Определение прикуса с применением авторского устройства.	очень хорошая	не деформируется	определяется одновременно со снятием оттиска относительно окклюзионной, зрачковой, центральной средней линии и носоушной линии, проводится в одно посещение пациента к врачу	высокая точность за счет хорошей фиксации в полости рта из-за жёсткости и точности силиконового материала	возможно, так как силиконовые материалы не изменяют формы после полимеризации.

Выводы. В ходе исследования установлено, что использование предлагаемого нами способа определения протетической плоскости и центрального соотношения челюстей на этапах проведения ортопедического лечения пациентов позволяет:

- значительно сократить время изготовления протезов, так как не нужно изготавливать прикусные шаблоны из воска и проводить по ним определение протетической плоскости;
- определять протетическую плоскость одновременно со снятием рабочего оттиска по четырем направлениям: по камперовской горизонтали (носоушной линии), по окклюзионной плоскости, по зрачковой линии, по средней лицевой линии;
- обеспечить возможность более точного определения протетической плоскости одновременно со снятием слепка;
- достичь хорошей фиксации базиса, исключения деформации в полости рта, атравматичности, так как нет необходимости многократного введения ложки в полость рта пациента;
- упростить исполнение, так как для определения протетической плоскости и центральной окклюзии не нужно применять восковые валики;
- существенно снизить материальные затраты, так как необходимы только слепочный материал, разработанное нами устройство.

Литература

1. *Выренкова Е.В.* Практическое применение концепции центрального соотношения челюстей П. Доусона при лечении пациента с полным отсутствием зубов // Университетская медицина Урала. 2019. Т. 5, № 1(16). С. 66–67.
2. *Галонский В.Г., Черкашин Б.Ф., Кострицкий И.Ю.* Новый способ определения центрального соотношения челюстей при полной адентии // Теория и практика современной стоматологии: материалы XI Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию образования кафедры стоматологии детского возраста Иркутского гос. мед. ун-та (1980–2020) (Иркутск, 05.12.2020 г.) / под общ. ред. Т.А. Гайдаровой. Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2020. С. 200–206.
3. Концепция центрального соотношения в стоматологии: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / *Т.А. Марчук, В.В. Марчук, З.А. Меладзе и др.* // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2019. № 3(39) С. 165–172.
4. Ортопедическое лечение больных с использованием устройства для определения и фиксации центрального соотношения челюстей / *М.И. Садыков, А.В. Пономарев, А.М. Нестеров и др.* // Уральский медицинский журнал. 2012. № 12(104) С. 86–89.
5. Ошибки и способы их устранения при лечении пациентов с полным отсутствием зубов / *Н.А. Пономарева, А.С. Хромов, Н.А. Липатов и др.* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 5-2. С. 370–374.
6. Современные материалы и методы профилактики стоматологических заболеваний / *Р.Г. Хафизов, Д.А. Азизова, Ф.А. Хафизова и др.* Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2014. 52 с.
7. *Черкашин Б.Ф., Фурцев Т.В.* Инновационный метод определения центрального соотношения челюстей как эффективный клинический способ повышения качества полного съемного зубного протезирования // Российский стоматологический журнал. 2022. Т. 26, № 3. С. 257–265. DOI: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-257-265.
8. Пат. 2790776 РФ, МПК А61С 19/04. Ложка для снятия слепка и одномоментного определения протетической плоскости / Хафизов Р.Г. Романов М.М., Хафизов И.Р., Волков А.М., Хафизов И.Р.; заявитель и патентообладатель. Казанский (Приволжский) ун-т. № 2022117512; заявл. 29.06.2022; опубл. 28.02.2023, Бюл. № 7. 3 с.
9. Пат. 2792547 РФ, МПК А61С 19/04. Способ изготовления базиса с окклюзионным валиком для определения центрального соотношения челюстей при полном отсутствии зубов / Хафизов Р.Г. Романов М.М., Хафизов И.Р., Волков А.М., Хафизов И.Р.; заявитель и патентообладатель. Казанский(Приволжский) ун-т. № 2022118102; заявл. 04.07.2022; опубл. 22.03.2023, Бюл. № 9. 1 с.

РОМАНОВ МАКСИМ МИХАЙЛОВИЧ – ассистент кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (rov.maks@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-2770>).

ХАФИЗОВ ИРЕК РАИСОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (khafozovirek@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4077-2788>).

ХАФИЗОВ ИЛЬДАР РАИСОВИЧ – научный сотрудник кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (ildar.226@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0195-5453>).

ХАФИЗОВ РАИС ГАББАСОВИЧ – доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (implantstom@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6578-6743>).

Maksim M. ROMANOV, Irek R. KHAFIZOV, Ildar R. KHAFIZOV, Rais G. KHAFIZOV

A PRECISION METHOD FOR DETERMINING THE CENTRIC RELATION OF THE JAWS IN PATHOLOGICAL TEETH ABRASION AND COMPLETELY ABSENT DENTITION

Key words: silicone base with silicone bite-block, centric occlusion, device for determining the prosthetic plane, dentures, import substitution.

Determining the centric occlusion and forming a prosthetic plane is a complex and time-consuming stage of prosthetics in conditions of reduced height of the lower facial part as a decompensated form of pathological teeth abrasion and completely absent dentition. In modern dentistry, there is a large number of techniques, methods and devices for determining and constructing a prosthetic plane and further determining the centric relation of the jaws. All of them require performing a lot of manipulations to obtain the final result. Errors often occur when determining the centric relations of the jaws, which can affect the quality of manufactured prostheses, their aesthetics and functionality.

The purpose of the study is to improve the method of determining the central occlusion based on the use of the author-developed device.

Materials and methods. To eliminate the shortcomings of the known methods and techniques for determining the prosthetic plane and the centric relation of the jaws, we developed and patented a device for taking a cast and simultaneous determining the prosthetic plane, as well as the method for subsequent manufacturing a silicone base with occlusal bite-blocks for determining the centric occlusion, which are presented in this article.

Results. The practical application of the method that we developed for determining the centric occlusion based on the use of the author-developed device, identified its advantages as well as disadvantages of the traditional well-known method for determining the centric occlusion by wax bases with bite patterns.

Conclusions. The use of the method that we offer for determining the prosthetic plane and the centric relation of the jaws at the stages of orthopedic treatment makes it possible to: significantly reduce the time for manufacturing the prostheses; determine the prosthetic plane simultaneously with taking the working impression in four directions; provide the possibility of more accurate determining the prosthetic plane simultaneously with taking the impression; achieve good fixation of the basis in the oral cavity; eliminate deformations of the basis in the oral cavity, simplify execution, reduce material costs in the manufacturing prostheses.

References

1. Vyrenkova E.V. *Prakticheskoe primeneniye kontseptsii tsentral'nogo sootnosheniya chelyustei P. Douzona pri lechenii patsienta s polnym otsutstviem zubov* [Practical application of the central lobe of the jaws P. Dawson visits a patient with a complete absence of teeth]. *Universitetskaya meditsina Urala*, 2019, vol. 5, no 1(16), pp. 66–67.
2. Galonskii V.G., Cherkashin B.F., Kostritskii I.Yu. *Novyi sposob opredeleniya tsentral'nogo sootnosheniya chelyustei pri polnoi adentii* [A new way to determine the central ratio of the jaws with complete adentia.] *Teoriya i praktika sovremennoi stomatologii: materialy XI Vseros. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 40-letiyu obrazovaniya kafedry stomatologii detskogo vozrasta Irkutskogo gosudarstvennogo meditsinskogo*

universiteta (1980–2020) [Proc. Of 11th Rus. Sci. Conf. «Theory and practice of modern dentistry»]. Irkutsk, 2020, pp. 200–206.

3. Marchuk T.A., Marchuk V.V., Meladze Z.A. et al. *Kontseptsiya tsentral'nogo sootnosheniya v stomatologii: sovremenniy vzglyad na problemu (obzor literatury)* [The concept of central ratio in dentistry: a modern view of the problem (literature review)]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*, 2019, no. 3(39), pp. 165–172.

4. Sadykov M.I., Ponomarev A.V., Nesterov A.M. et al. *Ortopedicheskoe lechenie bol'nykh s ispol'zovaniem ustroystva dlya opredeleniya i fiksatsii tsentral'nogo sootnosheniya chelyustei* [Orthopedic treatment of patients using a device for determining and fixing the central ratio of the jaws]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2012, no. 12(104), pp. 86–89.

5. Ponomareva N.A., Khromov A.S., Lipatov N.A. et al. *Oshibki i sposoby ikh ustraneniya pri lechenii patsientov s polnym otsutstviem zubov* [Errors and ways to eliminate them in the treatment of patients with complete absence of teeth]. *Mezhdunarodnyi zhurnal pri-kladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2018, no. 5-2, pp. 370–374.

6. Khafizov R.G., Azizova D.A., Khafizova F.A. et al. *Sovremennye materialy i metody profilaktiki stomatologicheskikh zabolevaniy: uchebno-metodicheskoe posobie* [Modern materials and methods for the prevention of dental diseases: a teaching aid]. Kazan, Federal University Kazan.Publ., 2014, 52 p.

7. Cherkashin B.F., Furtsev T.V. *Innovatsionnyi metod opredeleniya tsentral'nogo sootnosheniya chelyustei kak effektivnyi klinicheskii sposob povysheniya kachestva polnogo s'emnogo zubnogo protezirovaniya* [An innovative method for determining the central relationship of the jaws as an effective clinical way to improve the quality of complete removable dentures]. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*, 2022, vol. 26, no. 3, pp. 257–265. DOI: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-257-265.

8. Khafizov R.G., Romanov M.M., Khafizov I.R., Volkov A.M., Khafizov I.R. *Lozhka dlya snyatiya slepka i odnomomentnogo opredeleniya proteticheskoi ploskosti* [Spoon for taking an impression and simultaneous determination of the prosthetic plane]. Patent RF, no. 2790776, 2022.

9. Khafizov R.G., Romanov M.M., Khafizov I.R., Volkov A.M., Khafizov I.R. *Sposob izgotovleniya bazisa s okklyuzionnym valikom dlya opredeleniya tsentral'nogo sootnosheniya chelyustei pri polnom otsutstvii zubov* [A method for manufacturing a base with an occlusal roller for determining the central ratio of the jaws in the absence of teeth]. Patent RF, no. 2792547, 2022.

MAKSIM M. ROMANOV – Assistant Lecturer, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (rov.maks@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-2770>).

IREK R. KHAFIGZOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (khafozovirek@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4077-2788>).

ILDAR R. KHAFIGZOV – Researcher, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (ildar.226@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0195-5453>).

RAIS G. KHAFIGZOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (implantstom@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6578-6743>).

Формат цитирования: Романов М.М., Хафизов Ирек Р., Хафизов Ильдар Р., Хафизов Р.Г. Прецизионный способ определения центрального соотношения челюстей при патологической стираемости и полном отсутствии зубов [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 32–41. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-32-41.

Г.Р. РУВИНСКАЯ, Е.Н. СИЛАНТЬЕВА, А.М. АЗАРИДИ

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА АПЕКСИФИКАЦИИ
В ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА**

Ключевые слова: апексификация, гидроксид кальция, минеральный триоксидный агрегат, постоянные зубы с несформированными корнями, длина корня зуба, ширина апикального отверстия.

Апексификация – это процесс формирования кальцифицированного барьера (мостика) из остеоцемента в корневом канале с некротической пульпой постоянных зубов с несформированными корнями. Результат апексификации – закрытие апекса на том уровне, на котором прервалось формирование корня в результате некроза пульпы и ростковой зоны корня.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности лечения постоянных зубов с несформированными корнями методом апексификации с использованием гидроксида кальция или минерального триоксидного агрегата на основе анализа клинических случаев апикального периодонтита.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 клинических случаев апикального периодонтита: I группа – лечение методом апексификации с долгосрочным применением гидроксида кальция; II группа – «быстрое» внесение пробки из минерального триоксидного агрегата.

Результаты исследования. По полученным расчётам длины корня и ширины апикального отверстия до и после лечения были построены диаграммы, которые отражают последующее формирование корня, сужение апикальной части корня, что соответствует концепции апексификации. Все полученные данные были подтверждены методом вариационной статистики с определением медиан.

Выводы. В ходе работы выявлена высокая эффективность применения данного метода и показано, что в среднем через 1–1,5 года происходили оптимальные изменения длины корня и ширины апикального отверстия, восстановление периапикальных тканей.

Актуальность. Детские врачи-стоматологи долгое время сталкивались с проблемой эндодонтического лечения постоянных зубов, когда корни этих зубов еще не сформированы. Клинико-морфологические особенности пульпита и периодонтита в детском возрасте обуславливают трудности разработки тактики лечения, встающие перед детским стоматологом. Ошибочная диагностическая и лечебная тактика при некрозе пульпы зуба с несформированным корнем может привести к несоответствию длины корня и коронки зуба, истончению стенок корня. Твердые ткани таких зубов в дальнейшем теряют механическую прочность, становятся хрупкими; при этом риск переломов значительно возрастает. Исследователями отмечено, что при качественно выполненном эндодонтическом лечении долгосрочный прогноз для таких зубов может быть неблагоприятным [1]. Нередко исходом подобных клинических ситуаций является потеря зуба, что в корне противоречит принципам современной детской стоматологии.

Предпочтительным методом лечения таких зубов является апексификация. Под апексификацией понимают формирование кальцифицированного барьера (мостика) из остеоцемента в корневом канале с некротической пульпой постоянных зубов с несформированными корнями. В результате апексификации врачи всегда хотят получить закрытие апекса на том уровне, на котором

прервалось формирование корня в результате гибели пульпы и ростковой зоны корня. Главный принцип данного метода заключается в индукции апикального закрытия для создания более благоприятных условий для пломбирования корневых каналов. Изначально для создания кальцифицированного мостика рекомендовалось применять гидроксид кальция, хотя в последнее время возрос интерес к использованию минерального триоксидного агрегата (МТА) [5].

Данный метод лечения признан золотым стандартом лечения апикального периодонтита зубов с несформированными корнями. К настоящему времени созрела необходимость в проведении проспективных клинических исследований, сравнивающих метод апексификации с использованием препарата гидроксида кальция и метод апексификации с применением МТА (за одно посещение) [1].

Гидроксид кальция. Известно, что в присутствии гидроксида кальция периапикальное восстановление тканей и формирование кальцифицированного барьера в области апекса происходят быстрее [7], так как под его воздействием образуется остецемент – неоднородная цементоподобная ткань. Так, если в области верхушки сохранилась жизнеспособная пульпа, то продолжится образование дентина. При сохранившихся же клетках гертвиговского корневого влагища будет продолжаться процесс завершения формирования корня. Поэтому степень неоднородности зависит от того, какие ткани находились в области несформированного апекса. В случае, если ткани не сохранились, будет происходить образование апикального барьера в корневом канале на том уровне, где в результате некроза пульпы и гертвиговского влагища завершилось формирование корня.

Принципы действия гидроксида кальция в корневом канале [2, 3, 7]:

1. Гидроксид кальция при введении в корневой канал создает щелочную среду ($\text{pH} = 12,5$), которая обеспечивает антибактериальный и лизирующий эффект по отношению к некротическим тканям. Также под воздействием высокого pH происходят стимуляция костеобразования путем влияния на активность остеобластов и прекращение резорбции кости за счет воздействия на остеокласты.

2. Соприкасаясь с жидкостью, всегда содержащейся в канале, и вступая с ней в реакцию, гидроксид кальция увеличивается в объеме, заполняя макро- и микроканалы, и, таким образом, обеспечивает их временную изоляцию.

3. Несмотря на то, что ионы кальция участвуют в реакции костеобразования, они не включаются в состав новой цементоподобной ткани.

4. В корневом канале происходит постепенная ионизация гидроксида кальция, в результате высвобождаются гидроксильные ионы, которые являются сильными окислителями. Эти ионы вызывают повреждение цитоплазматической мембраны в бактериальной клетке, происходят денатурация белка и повреждение бактериальной ДНК. Доказано, что формирование апикального барьера происходит более успешно при отсутствии микроорганизмов и антибактериальном действии гидроксида кальция.

По данным Leif Tronstad, формирование апикального барьера и заживление периапикальных тканей в зубах с незавершенным формированием апикальной части корня составляют 90–95% при применении долгосрочной терапии гидроокисью кальция. Автор также отмечает для сравнения, что успешный результат лечения таких же зубов без предварительного проведения апексификации составляет около 50% [5].

Несмотря на то, что за время развития эндодонтии в детской стоматологии были предложены различные материалы для формирования апикального барьера, применение гидроксида кальция получило самое широкое распространение.

Минеральный триоксидный агрегат. Как было сказано выше, гидроксид кальция был и остается по сегодняшний день материалом выбора для апексификации. Несмотря на это, продолжалась работа и с другими материалами, которые позволили бы закрыть апекс незавершенного формирования корня и подготовить канал к пломбированию сразу же после дезинфекции, через 2-3 недели [5].

В последнее время для апексификации начали активнее использовать МТА, который представляет собой порошок из мелких гидрофильных частиц трикальций оксида, силиката окиси и трикальций силиката. Материал обладает низкой растворимостью, биосовместимостью и рентгеноконтрастностью, создает хорошую герметичность, так как по своим механическим свойствам близок к природному дентину и цементу корня [6].

После отверждения порошок минерального триоксидного агрегата имеет $pH = 12$. При высокощелочной среде на поверхности пробки из МТА, обращенной к периодонтальной щели, также откладывается цемент [5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности лечения постоянных зубов с несформированными корнями методом апексификации с использованием гидроксида кальция или МТА на основе анализа клинических случаев апикального периодонтита.

Материалы и методы исследования. В данной работе представлены результаты наблюдения 40 клинических случаев апикального периодонтита постоянных зубов с несформированными корнями методом апексификации. Выявленным клиническим случаям апикального периодонтита, которые соответствовали критериям включения/исключения, был присвоен номер объекта исследования, данные были выкопированы из амбулаторных карт стоматологических больных.

Критерии для необходимого анализа и составления объективной статистики:

- 1) возраст пациента (от 6 до 14 лет включительно);
- 2) диагноз (Острый апикальный периодонтит K04.4, Хронический апикальный периодонтит K04.5 [МКБ-10]; Острый апикальный периодонтит DA09.70, Хронический апикальный пародонтит DA09.71 [МКБ-11]);
- 3) материал и способ для апексификации (гидроксид кальция, МТА);
- 4) материал и техника для постоянного пломбирования (силер (паста (герметик)) – AN-plus, филлер (твердый материал (штифт)) – гуттаперчевый штифт);
- 5) длина корня зуба до лечения и после лечения (в динамике);
- 6) ширина апикального отверстия до лечения и после лечения (в динамике);
- 7) клинический успех (заключался в сохранности зуба как в период лечения, так и в период наблюдения и в отсутствии необходимости дополнительного эндодонтического лечения исследуемого зуба);
- 8) наличие или отсутствие жалоб на заключительных этапах наблюдения.

В ходе работы изучались цифровые прицельные внутриротовые рентгенологические снимки пациентов в динамике, полученные на стоматологическом интраоральном рентгеновском аппарате EzRay Air Wall (VEX – S300W) бренда

Vatech. Доза облучения при получении одного снимка зубов на нижней челюсти составляла 0,001 мЗв (1 мкЗв), на верхней челюсти – 0,003 мЗв (3 мкЗв)¹.

В среднем получали 6 прицельных рентгеновских снимков в динамике (диагностический, на этапе инструментальной обработки корневых каналов, через 2–4 недели, 3, 6, 9 месяцев и через 1 год). Наблюдение пациентов проводилось на основании Клинических рекомендаций (протоколы лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей².

Анализ рентгеновских снимков был осуществлен с помощью программы ImageJ. Заключительный результат в виде таблицы и диаграмм был выполнен в программе Microsoft Excel и Microsoft Word.

При выкопировке сведений из амбулаторных карт стоматологических больных было установлено, что при лечении апикального периодонтита были использованы следующие группы материалов:

- 1) материалы для ирригации корневых каналов – 3%-ный раствор гипохлорита натрия, раствор ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты);
- 2) материалы, используемые для создания апикального барьера (апексификации) – МТА, гидроокись кальция;
- 3) материалы для дообтурации корневых каналов – силер (паста герметик), филлер (гуттаперчевые штифты);
- 4) композитные материалы для реставрации – ESTELITE ASTERIA различных оттенков.

Таким образом, клинический подход врачей стоматологов при лечении постоянных зубов с несформированным открытым апексом, некрозом пульпы и изменениями в периапикальных тканях может иметь два варианта действий для формирования кальцифицированного барьера:

- 1) применение гидроокиси кальция на долгосрочной основе;
- 2) «быстрое» внесение пробки из МТА [4].

Начальные этапы, т.е. действия по подготовке к внесению основного материала, одинаковы. Когда мы доходим до этапа внесения исследуемых препаратов, в случаях с гидроксидом кальция и МТА будут различия.

В первое посещение проводятся сбор анамнеза, выявление жалоб, визуальный осмотр, лучевая диагностика (цифровой прицельный внутриротовой рентгенологический снимок) для выявления характера изменений в периапикальных тканях и определения стадии формирования корней. Верифицируется диагноз. В данном исследовании учитывались следующие: Острый апикальный периодонтит K04.4, Хронический апикальный периодонтит K04.5 [МКБ-10]; Острый апикальный периодонтит DA09.70, Хронический апикальный пародонтит DA09.71 [МКБ-11].

Следующим этапом следуют обезболивание (инфильтрационная анестезия артикаином с адреналином 1 : 200 000 1,7 мл), наложение изоляции на сегмент зубов – коффердам, очищение поверхности изолированных зубов с помощью

¹ СанПиН 2.6.1.1192.-03. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Санитарные правила и нормы: утв. главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 14.02.2003 г. (с изм. на 14.02.2006 г.) [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901854044>.

² Клинических рекомендаций (протоколы лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей: утв. Постановлением № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2014 г., актуализированы 02.08.2018 г. [Электронный ресурс]. URL: https://e-stomatology.ru/director/protokols/protokols_30-09-2014/6_periapikal_8aug2018.docx.

щеточек и полировочной пасты. Далее с учетом анатомических особенностей зубов в детском возрасте производится препарирование, вскрытие полости зуба.

Затем следует непосредственно работа в корневом канале, которая начинается с определения рабочей длины, устанавливаемой на 2 мм короче рентгенологической длины. Этот этап необходимо проводить под рентгенологическим контролем с использованием установленного в канале гуттаперчевого штифта большого размера (размер по ISO 40 конусность 06) или эндодонтического файла. Инструментальную обработку проводили ручными файлами большого размера (№ 50-80). Одновременно с этим проводилась медикаментозная обработка 3%-ным раствором гипохлорита натрия и 15%-ным раствором ЭДТА.

Далее, в обоих случаях проводили высушивание бумажными штифтами корневого канала, заполняли гидроксидом кальция (паста сметанообразной консистенции) и устанавливали временную пломбу. Далее проводилось систематическое наблюдение.

Повторное посещение назначали через 12–14 дней.

Через 2 недели гиперемия, отек, пульсирующие боли проходят. Вновь проводятся обезболивание и изоляция. Снимается временная повязка, повторно проводят медикаментозную и инструментальную обработку корневого канала машинными ротационными инструментами. Высушивают корневой канал бумажными штифтами.

С данного момента две методики для создания апикальной пробки имеют существенные различия.

1. При работе с гидроксидом кальция начинают obturировать корневой канал густо замешанной пастой гидроксида кальция с помощью эндодонтических плаггеров, устанавливают временную пломбу из стеклоиномерного цемента (СИЦ). Гидроксид кальция, как правило, в канале растворяется, поэтому необходимо заполнять канал несколько раз, т.е. появляется необходимость в нескольких визитах в клинику.

Среди разных авторов существуют определенные разногласия, касающиеся того, сколько раз и при каких условиях необходимо вносить гидроксид кальция. Так, Chawla предполагает, что достаточно один раз внести материал в коневую канал до рентгенологического подтверждения формирования апикального барьера. Abbot имеет диаметрально противоположную точку зрения, что нельзя полагаться только на рентгенодиагностику для демонстрации завершения формирования барьера. Он считает, что регулярная замена гидроксида кальция имеет ряд преимуществ: это позволяет клинически оценить степень формирования апикального барьера и может увеличить скорость формирования мостика [8].

Контрольный визит для оценки сформированности апикального барьера назначают через 3 месяца.

2. Если выбрана методика с использованием МТА, то согласно инструкции подготавливают МТА (ProRoot МТА) и вносят в апикальную часть, используя специальные носители и эндодонтические плаггеры. Создают пробку, уплотняя материал вручную в апикальных 4-5 мм канала. Внесение МТА в апикальную часть канала сложнее, чем манипуляции с гидроокисью кальция. Надлежащее внесение материала контролируют на рентгенограмме [4]. Повторно устанавливают временную пломбу из СИЦ.

Контрольный визит назначают через 3-4 дня.

Тактика на контрольных завершающих визитах схожа у данных методик. Убедившись в отсутствии жалоб, клинически и рентгенологически удостоверились в прочности, твердости и герметичности сформировавшегося барьера.

С помощью цифрового прицельного внутриротового рентгенологического снимка оценивали уменьшение очага деструкции в периапикальных тканях, образование апикального мостика. Также апикальный барьер проверяли клинически (открывали полость зуба, гуттаперчевым штифтом 80 размера проходили канал и почувствовали упор. Необходима проверка бумажным штифтом: его устанавливали в канал, и он оставался сухим).

Далее проводили постоянную obturацию корневого канала с помощью филлера и силера. Заключительным этапом была эстетическая реставрация коронковой части зуба композитными материалами.

Через 3, 6, 12 месяцев пациенты были приглашены на повторные визиты для наблюдения в динамике и подтверждения клинического благополучия. Жалоб, трещин и сколов не было выявлено, на цифровом прицельном внутриротовом рентгенологическом снимке видно формирование барьера и доформирование корня зуба, наблюдалась небольшая тенденция к анкилозу (вероятнее всего, вследствие воспалительных процессов в периапикальных тканях).

Результаты исследования и их обсуждение. Для достоверной статистической оценки эффективности двух методов апексификации 40 клинических случаев апикального периодонтита в зубах с несформированными корнями были разделены на две группы: I – лечение методом апексификации с долгосрочным применением гидроксида кальция; II – «быстрое» внесение пробки из МТА.

Ниже представлены прицельные внутриротовые рентгенологические снимки в первый визит и в динамике через 1,5 года (рис. 1). По ним для статистического анализа были произведены измерения длины корня (от режущего края коронки до верхушки) и ширина апикального отверстия до и после лечения. Для более точного результата были выставлены опорные точки для выстраивания продольной оси зуба в программе ImageJ.

По результатам анализа измерений в I группе получены средние показатели изменений длины корня (l_{cp}) – удлинение на 0,78 мм, ширины апикального отверстия (b_{cp}) – сужение на 0,41 мм (табл. 1).

Во II группе, в которой использовался материал МТА, также были проведены подобные изменения и анализ (рис. 2). По результатам анализа измерений во II группе получены средние показатели изменений длины корня (l_{cp}) – удлинение на 0,43 мм, ширины апикального отверстия (b_{cp}) – сужение на 0,3 мм. Результаты представлены в табл. 2.

Далее был применен метод вариационной статистики с определением медиан основных показателей и сравнение данных показателей двух групп пациентов для определения достоверности эффективности обоих методов апексификации (табл. 3, 4).



Рис. 1. Цифровые прицельные внутриротовые рентгенологические снимки с опорными точками в динамике пациента из I группы, в которой использовался материал с гидроксидом кальция

Таблица 1

Результаты измерений длины корня и ширины апикального отверстия
в динамике пациентов из I группы,
в которой использовался материал с гидроксидом кальция

№ па- циента	Длина корня, мм		Ширина апикального отверстия, мм	
	до лечения (l_1 до)	после лечения (l_2 после)	до лечения (b_1 до)	после лечения (b_2 после)
1	30,434	34,665	1,197	0,497
2	20,368	21,417	0,55	0,39
3	21,175	21,983	0,712	0,421
4	17,768	17,989	1,412	1,06
5	17,223	17,788	0,949	0,488
6	16,734	16,925	0,703	0,326
7	18,357	18,826	2,685	1,965
8	18,804	19,16	0,884	0,305
9	18,335	19,536	1,101	0,488
10	17,03	17,767	1,275	0,741
11	17,585	18,138	0,652	0,439
12	21,702	22,101	1,73	1,429
13	19,856	20,197	0,875	0,536
14	16,997	17,452	1,076	0,736
15	20,147	21,03	0,691	0,341
16	27,581	27,978	1,1	0,684
17	24,853	25,259	0,994	0,659
18	18,442	19,388	0,752	0,392
19	17,734	17,923	0,594	0,299
20	19,329	20,648	0,816	0,418



Рис. 2. Цифровые прицельные внутриротовые рентгенологические снимки с опорными точками в динамике пациента из II группы, в которой использовался материал МТА

Таблица 2

Результаты измерений длины корня и ширины апикального отверстия в динамике пациентов из II группы, в которой использовался материал МТА

№ пациента	Длина корня, мм		Ширина апикального отверстия, мм	
	до лечения (l_1 до)	после лечения (l_2 после)	до лечения (b_1 до)	после лечения (b_2 после)
1	18,289	18,698	0,654	0,331
2	18,357	18,826	2,685	1,965
3	21,702	22,101	1,73	1,429
4	19,739	20,204	0,742	0,32
5	19,673	20,073	0,593	0,299
6	18,577	19,844	0,731	0,485
7	20,601	21,593	0,642	0,319
8	18,69	19,259	0,824	0,463
9	18,279	18,634	0,937	0,487
10	16,992	17,38	1,371	0,903
11	21,85	22,069	0,646	0,479
12	26,458	26,893	0,469	0,317
13	17,893	18,171	0,821	0,575
14	17,236	17,694	0,933	0,769
15	19,55	19,712	0,752	0,599
16	18,09	18,384	0,645	0,451
17	21,264	21,508	0,552	0,39
18	20,002	20,321	0,776	0,491
19	18,353	18,505	0,875	0,507
20	19,03	19,275	0,962	0,732

Таблица 3

Результаты статистического анализа измерений основных показателей в динамике пациентов из I группы, в которой использовался материал с гидроксидом кальция ($n = 20$; $\lambda = 0,05$)

Статистические показатели	I1	I2	b1	b2	I2-I1	b1-b2
Средняя арифметическая	20,0227	20,8085	1,0374	0,6307	0,7858	0,4067
Медиана	18,623	19,462	0,9165	0,488	0,839	0,4285
Дисперсия	13,4885	18,1839	0,2388	0,1753		
Стандартное отклонение	3,6727	4,2643	0,4886	0,4187		

Таблица 4

Результаты статистического анализа измерений основных показателей в динамике пациентов из II группы, в которой использовался материал МТА ($n = 20$; $\lambda = 0,05$)

Статистические показатели	I1	I2	b1	b2	I2-I1	b1-b2
Средняя арифметическая	19,53125	19,9572	0,917	0,61555	0,42595	0,30145
Медиана	18,86	19,4935	0,764	0,486	0,6335	0,278
Дисперсия	4,5645	4,6120	0,2557	0,1700		
Стандартное отклонение	2,1365	2,1476	0,5057	0,4124		

Также следует отметить, что в ходе исследования все исследуемые зубы с несформированными корнями с подходящими для исследования диагнозами – Острый апикальный периодонтит K04.4, Хронический апикальный периодонтит K04.5 [МКБ-10]; Острый апикальный периодонтит DA09.70, Хронический апикальный пародонтит DA09.71 [МКБ-11] – спустя продолжительное время были сохранены, в периапикальных тканях наблюдалась положительная динамика, первоначальные жалобы больше не появлялись. Выяснено, что

в среднем через 1–1,5 года происходили оптимальные изменения длины корня и ширины апикального отверстия, восстановление периапикальных тканей.

Выводы. На основании полученных результатов можно утверждать, что некроз пульпы в постоянных зубах с несформированной верхушкой не является приговором к их удалению. Существующий метод апексификации способен предотвратить, локализовать этот процесс и стимулировать окончательное формирование корня. Метод является весьма трудоемким и требует определенного опыта, детские врачи-стоматологи активно внедряют его в практику.

В работе были затронуты актуальные аспекты данного вопроса, изучены источники литературы и проанализированы 40 клинических случаев апикального периодонтита постоянных зубов с несформированными корнями методом апексификации. По окончании работы вынесены следующие выводы:

1. При лечении постоянных зубов с несформированными корнями методом апексификации выявлена высокая эффективность применения как гидроксида кальция, так и МТА. Все исследуемые зубы с несформированными корнями были сохранены, в периапикальных тканях наблюдалась положительная динамика, первоначальные жалобы больше не появлялись. Выяснено, что в среднем через 1–1,5 года происходили благоприятные изменения длины корня и ширины апикального отверстия, восстановление периапикальных тканей.

2. После изучения и анализа этапов, принципов проведения апексификации разными методами были выявлены клинические различия процедур их преимущества и недостатки.

Наиболее эффективным все же считается замена искусственно установленных материалов с гидроксидом кальция в формируемом канале корня с последующим постоянным пломбированием, недостаток такого лечения – необходимость многократных визитов.

Использование МТА для создания апикальной пробки имеет преимущество меньшего количества посещений, но, по-видимому, не улучшает прочность корня и не приводит к утолщению или удлинению стенок корневого канала, а также технологически является более сложным процессом.

3. Проведенный статистический анализ приведенных клинических случаев апикального периодонтита показал, что средний показатель изменения длины корня и ширины апикального отверстия за 1–1,5 года лечения и наблюдения составляет: в I группе – удлинение корня (l_{cp}) на 0,78 мм, сужение апикального отверстия (b_{cp}) на 0,41 мм; во II группе l_{cp} – удлинение на 0,43 мм, b_{cp} – сужение на 0,3 мм.

Таким образом, гидроксид кальция является более эффективным при проведении апексификации при апикальном периодонтите постоянных зубов с несформированными корнями. Применение гидроксида кальция сохраняет свою актуальность и является материалом золотого стандарта, используемым при апексификации, однако новые технологии способствуют растущему интересу к методу апексификации с «быстрым» созданием апикальной пробки с помощью МТА. Оба метода являются высокоэффективными и показывают отличные долгосрочные результаты при соблюдении правил антисептики во время работы при строгом следовании протокола лечения.

Литература

1. Леонтьева В.К., Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 952 с.

2. Рахманова М.С., Короленкова М.В. Современный подход к лечению постоянных зубов с несформированными корнями при некрозе пульпы // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018. Т. 18(3). С. 39–42. DOI: <https://doi.org/10.25636/PMP.3.2018.3.7>.
3. Рахманова М.С., Короленкова М.В. Сравнительный анализ методик апексификации гидроксидом кальция и регенерации пульпоподобной ткани для стимулирования роста корневого дентина в резцах с несформированными корнями и некрозом пульпы // *Стоматология*. 2020. Т. 99(6). С. 55–63. DOI: <https://doi.org/10.17116/stomat20209906155>.
4. Рувинская Г.Р., Гаврильчик Т.С. Особенности эндодонтического лечения зубов в детской стоматологической практике. Казань: ИД «МеДДоК», 2018. 60 с.
5. Терехова Т.Н., Мельникова Е.И., Боровая М.Л. Апексификация: теория и практика // *Современная стоматология*. 2010. № 1. С. 45–49.
6. Терехова Т.Н., Пыко Т.А. Лечение осложненных форм кариеса постоянных зубов с несформированными верхушками корней // *Современная стоматология*. 2021. № 4. С. 9–17.
7. Agrafioti A., Giannakoulas D.G., Filippatos C.G., Kontakiotis E.G. Analysis of clinical studies related to apexification techniques. *Eur J Paediatr Dent.*, 2017, vol. 18(4), pp. 273–284. DOI: [10.23804/ejpd.2017.18.04.03](https://doi.org/10.23804/ejpd.2017.18.04.03).
8. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol*, 2005, vol. 21, pp. 1–8. DOI: [10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x).

РУВИНСКАЯ ГУЗЕЛЬ РЕНАДОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; доцент кафедры терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия, Казань (guzelr@bk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-8757>).

СИЛАНТЬЕВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; доцент кафедры терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия, Казань (elenasilantjeva@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-6374>).

АЗАРИДИ АДЕЛИНА МАРАТОВНА – студентка V курса, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (Dr.Azari@bk.ru).

Guzel R. RUVINSKAYA, Elena N. SILANTYEVA, Adelina M. AZARIDI

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF APEXIFICATION METHOD IN PEDIATRIC DENTAL PRACTICE WHEN TREATING APICAL PERIODONTITIS

Key words: apexification, calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, permanent teeth with unformed roots, tooth root length, apical opening width.

Apexification is the process of forming a calcified barrier (bridge) of osteocement in the root canal with necrotic pulp in permanent teeth with unformed roots. The result of apexification is closing the apex at the level where root formation was interrupted as a result of necrosis in the pulp and the germ zone of the root.

The purpose of the present study was to carry out comparative assessment of the effectiveness of treating permanent teeth with unformed roots by apexification using calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate based on the analysis of clinical cases of apical periodontitis.

Materials and methods. The study involved 40 clinical cases of apical periodontitis: group I – treatment by apexification method with a long-term use of calcium hydroxide; group II – "rapid" insertion of a plug made of a mineral trioxide aggregate.

Study results. According to the obtained calculations of the root length and the width of the apical opening before and after treatment, diagrams were constructed that reflect subsequent formation of the root, narrowing of the apical part of the root, which corresponds to the concept of apexification. All the data obtained were confirmed by the method of variational statistics with determining the median values.

Conclusions. In the course of the work, a high efficiency of using this method was revealed and it was shown that, on average, in 1-1.5 years, there were optimal changes in the length of the root and width of the apical foramen, restoration of periapical tissues.

References

1. Leont'eva V.K., Kisel'nikova L.P. *Detskaya terapevticheskaya stomatologiya* [Pediatric therapeutic dentistry], Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2021, 952 p.
2. Rakhmanova M.S., Korolenkova M.V. *Sovremennyi podkhod k lecheniyu postoyannykh zubov s nesformirovannymi kornyami pri nekroze pul'py* [Modern approach to the treatment of immature permanent teeth with pulp necrosis]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2018, vol. 18, no. 3, pp. 39–42. DOI: <https://doi.org/10.25636/PMP.3.2018.3.7>.
3. Rakhmanova M.S., Korolenkova M.V. *Sravnitel'nyi analiz metodik apeksifikatsii gidroksidom kal'tsiya i regeneratsii pul'popo-dobnoi tkani dlya stimulirovaniya rosta kornevogo dentina v reztsakh s nesformirovannymi kornyami i nekrozom pul'py* [Comparative analysis of calcium hydroxide apexification and regenerative endodontic procedure for root dentine growth stimulation in immature incisors with pulp necrosis]. *Stomatologiya*, 2020, vol. 99, no. 6, pp. 55–63. DOI: <https://doi.org/10.17116/stomat20209906155>.
4. Ruvinskaya G.R., Gavril'chik T.S. *Osobennosti endodonticheskogo lechniya zubov v detskoj stomatologicheskoi praktike* [Features of endodontic dental treatment in pediatric dental practice]. Kazan, MeDDoK Publ., 2018, 60 p.
5. Terekhova T.N., Mel'nikova E.I., Borovaya M. *Apeksifikatsiya: teoriya i praktika* [Apexification: theory and practice]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2010, no. 1, pp. 45–49.
6. Terekhova T.N., Pyko T.A. *Lechenie oslozhnennykh form kariesa postoyannykh zubov s nesformirovannymi verkhushkami kornei* [Treatment of complicated forms of caries of permanent teeth with unformed root tips]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2021, no. 4, pp. 9–17.
7. Agrafioti A., Giannakoulas D.G., Filippatos C.G., Kontakiotis E.G. Analysis of clinical studies related to apexification techniques. *Eur J Paediatr Dent.*, 2017, vol. 18(4), pp. 273–284. DOI: [10.23804/ejpd.2017.18.04.03](https://doi.org/10.23804/ejpd.2017.18.04.03).
8. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol*, 2005, vol. 21, pp. 1–8. DOI: [10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x).

GUZEL R. RUVINSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry and Implantology, Kazan (Volga region) Federal University; Associate Professor, Department of Therapeutic, Pediatric Dentistry and Orthodontics, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Kazan (guzelr@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-8757>).

ELENA N. SILANTYEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry and Implantology, Kazan (Volga region) Federal University; Associate Professor, Department of Therapeutic, Pediatric Dentistry and Orthodontics, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Kazan (elenasilantjeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-6374>).

ADELINA M. AZARIDI – 5th year Student, Kazan (Volga region) Federal University, Russia, Kazan (Dr.Azari@bk.ru).

Формат цитирования: Рувинская Г.Р., Силантьева Е.Н., Азариди А.М. Оценка эффективности метода апексификации в детской стоматологической практике при лечении апикального периодонтита [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 42–52. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/5>. DOI: [10.47026/2413-4864-2023-2-42-52](https://doi.org/10.47026/2413-4864-2023-2-42-52).

УДК 616.314-089.23-003.96
ББК 56.68

К.Н. ШУРЫГИН, Р.С. МАТВЕЕВ, Б.Н. ХАНБИКОВ

ПРОБЛЕМЫ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП К СЪЕМНЫМ ПРОТЕЗАМ

Ключевые слова: вторичная адентия, съемные протезы, макроглоссия, адаптация к съемным протезам, протезное ложе.

Адентия – достаточно распространенное заболевание среди населения. Даже при современном уровне развития стоматологии и материаловедения доля пациентов, не пользующихся съемными протезами, по различным данным зарубежных и отечественных исследователей, достигает почти трети.

В связи с тем, что съемные протезы являются комбинированными раздражителями тканей протезного ложа, актуальной проблемой ортопедической стоматологии является адаптация к ним.

Процесс адаптации к протезам, согласно данным отечественных исследователей, проходит в среднем в срок от 10 до 33 дней и зависит от многих факторов, к которым относятся анатомо-физиологические и индивидуальные особенности зубочелюстного аппарата, состояние слизистой оболочки полости рта, степень атрофии челюстной кости, выбор и конструктивные особенности протеза, а также особенности психологического состояния пациента.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей адаптации к съемным протезам пациентов различных возрастных групп.

Материалы и методы. Проведен клинико-статистический анализ 170 амбулаторных стоматологических карт пациентов (форма 043/У) на предмет вида адентии и протезирования. Далее пациентам предлагалось заполнить разработанную нами анкету, которая содержала вопросы, позволяющие оценить сроки адаптации, основные жалобы при использовании съемных протезов. Всем пациентам проводили клиническое антропометрическое исследование с целью выявления макроглоссии по предложенной нами методике, данные которых обрабатывались с помощью разработанной авторами компьютерной программы «Клинико-биометрическая оценка объемного увеличения языка человека».

Результаты исследования. Установлено, что наибольшее количество частичных съемных протезов было зарегистрировано у пациентов со вторичной адентией 1-го и 2-го классов по Кеннеди.

При анализе частоты макроглоссии в зависимости от класса адентии по Кеннеди было установлено, что наиболее часто она выявлялась при 1-м классе, а наименее – при 4-м.

Выводы. Наши наблюдения показали, что во всех возрастных группах пациенты с полной адентией быстрее, чем лица с частичным отсутствием зубов, привыкали к протезам.

Длительность процессов адаптации зависит не только от возраста и вида вторичной адентии по классификации Кеннеди, но и от увеличения размеров языка – макроглоссии, которая развивается у подавляющего количества пациентов в результате длительного отсутствия зубов и гиперфункции языка.

Актуальность. Проблема вторичной адентии не теряет своей актуальности в современной стоматологии. Согласно различным источникам литературы самым распространенным видом является вторичная частичная адентия, на втором – вторичная полная [5–7].

Даже при современном уровне развития стоматологии и материаловедения доля пациентов, не пользующихся съемными протезами, по различным данным зарубежных и отечественных исследователей, достигает почти трети. Еще 30–40% пациентов испытывают трудности при их ношении, что ограничивает использование протезов и снижает качество жизни пациентов с адентией [1–3].

В связи с тем, что съемные протезы являются комбинированными раздражителями тканей протезного ложа, актуальной проблемой ортопедической

стоматологии является адаптация к ним [8]. Это обосновано как данными литературы, так и клиническими рекомендациями, согласно которым протезирование не является законченным, пока не произошла адаптация к съемным конструкциям.

Процесс адаптации к протезам, согласно данным В.Ю. Курляндского, занимает в среднем от 10 до 33 дней и зависит от многих факторов (анатомо-физиологические и индивидуальные особенности зубочелюстного аппарата, состояние слизистой оболочки полости рта, степень атрофии челюстной кости, выбор и конструктивные особенности протеза, особенности психологического состояния пациента) [4].

Цель исследования – изучить особенности адаптации к съемным протезам пациентов различных возрастных групп.

Материалы и методы. Было отобрано 170 пациентов (80 мужчин и 90 женщин) в возрасте от 25 до 85 лет, закончивших амбулаторное лечение вторичной частичной и полной адентии частичными или полными съемными протезами. Выбор ортопедической конструкции проводился пациентами добровольно из возможных вариантов ортопедического лечения с учетом индивидуальной клинической ситуации на основании беседы с лечащим врачом стоматологом-ортопедом, изучения наглядных пособий, после чего составлялся индивидуальный план лечения.

Первым этапом исследования был клинико-статистический анализ 170 амбулаторных стоматологических карт (форма 043/У) на предмет вида адентии и протезирования. Далее пациентам предлагалась разработанная нами анкета, которая содержала вопросы, позволяющие оценить сроки адаптации, основные жалобы при использовании съемных протезов. Заполненные пациентами анкеты (170 единиц наблюдения) подвергались статистической обработке. Всем выбранным 170 пациентам проводили клиническое антропометрическое исследование с целью выявления макроглоссии по предложенной нами методике [9, 10], данные обрабатывались с помощью разработанной нами компьютерной программы «Клинико-биометрическая оценка объемного увеличения языка человека». В 1-ю группу вошли 66 пациентов в возрасте 60 и более лет, во 2-ю – 68 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, в 3-ю – 36 пациентов в возрасте от 25 до 40 лет. Соотношение мужчин и женщин во всех группах было относительно равное.

Результаты исследования. Первичный анализ показал, что 38,5±7,3% человек протезировались повторно, и это были в основном пациенты 1-й группы (79,7±9,7%).

Результаты анализа по выбору ортопедической конструкции представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа по выбору ортопедической конструкции, %

Частичный съемный протез			Полный съемный протез		
1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
27,9±6,4	39,5±7,3	32,5±7,0	54,5±7,5	36,3±7,2%	9,1±4,3%

Частичный съемный протез был установлен в 66,2±7,1% случаев, подавляющее большинство составили пациенты 2-й группы. При этом в 3-й группе ожидаемо было минимальное количество пациентов (9,1±4,3%, $p \leq 0,05$) с полным съемным протезом.

Наибольшее количество установленных частичных съемных протезов было зарегистрировано у пациентов с вторичной адентией 1-го ($48,8 \pm 7,5\%$) и 2-го классов ($34,8 \pm 7,2\%$) по Кеннеди, наименьший ($2,3 \pm 2,1\%$, $p \leq 0,05$) – с адентией 4-го класса (рис. 1).

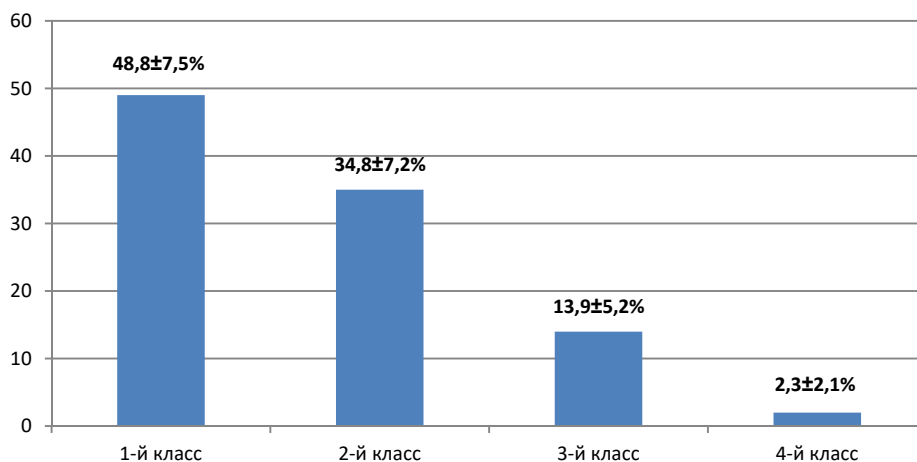


Рис. 1. Частота протезирования съемными протезами в зависимости от вида адентии (классификация по Кеннеди)

Дополнительное клиническое обследование с помощью разработанной нами компьютерной программы «Клинико-биометрическая оценка объемного увеличения языка человека» (8) выявило у пациентов 1-й группы макроглоссию в $60,0 \pm 7,36\%$ случаев ($p \leq 0,05$). При анализе частоты макроглоссии в зависимости от класса адентии по Кеннеди было установлено, что наиболее часто макроглоссия определялась при 1-м классе ($51,1 \pm 7,5\%$), а наименее – при 4-м ($10,1 \pm 4,5\%$, $p \leq 0,05$) (рис. 2).

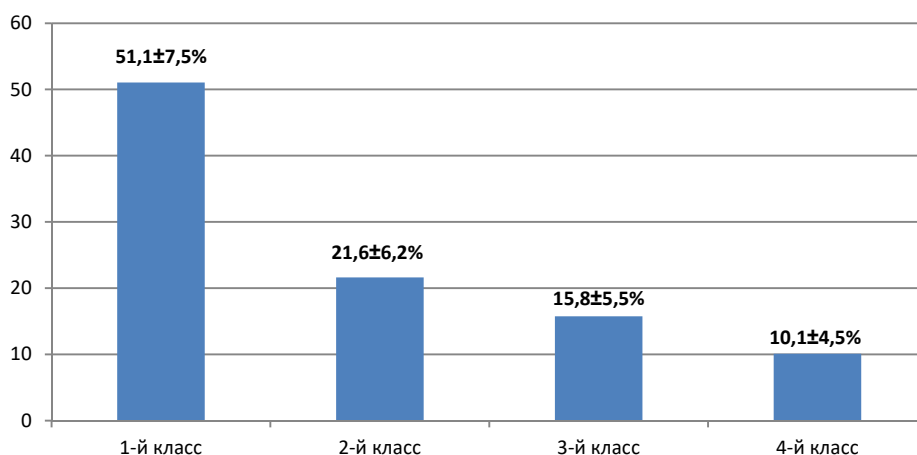


Рис. 2. Частота макроглоссии у лиц с вторичной адентией в зависимости от вида адентии (классификация по Кеннеди)

В связи с этим интересно наше наблюдение, что период адаптации к съемным протезам был максимальным (до 30 суток) у пациентов с адентией 1-го и 2-го классов в возрасте 60 лет и старше (рис. 3).

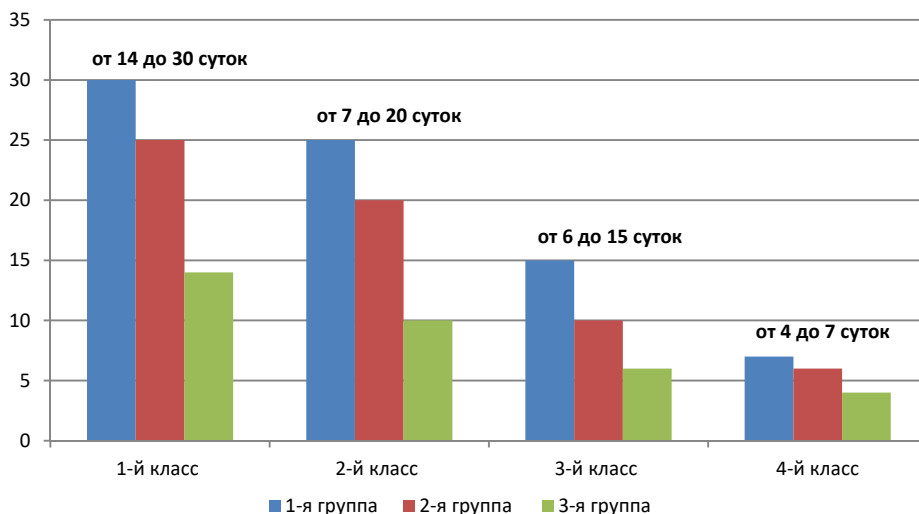


Рис. 3. Продолжительность жалоб (в зависимости от класса адентии по классификации Кеннеди)

Основными жалобами пациентов всех возрастных групп были дискомфорт и болезненные ощущения (натирание протеза, давление, боль в мышцах и суставах и др.), что свидетельствует о механических воздействиях конструкции на область протезного ложа и необходимости ее коррекции (табл. 2).

Таблица 2

Основные жалобы пациентов, %

Жалоба	Доля, %
Рвотный рефлекс, тошнота	11,2±4,7
Обильное слюноотделение	5,8±3,6
Изменение вкуса	10,7±4,7
Нарушение речи (произношение звуков)	25,8±6,6
Дискомфорт	49,9±7,5

Наименьший уровень беспокойства по поводу дискомфорта и болезненных ощущений чаще отмечался в 3-й группе пациентов. При этом пациенты, вопреки рекомендациям, чаще всего не снимали протезы на ночь (62,5±11,6%) (рис. 4).

Дефект речи – следующая по значимости жалоба, предъявляемая опрошенными пациентами. Данные опроса свидетельствуют о том, что дольше всех (до 30 дней) эта жалоба сохранялась также в группе пациентов старше 60 лет. У пациентов молодого возраста возникающий примерно в четверти случаях после протезирования дефект речи исчезал за 7–10 дней.

Наши наблюдения показали, что во всех возрастных группах пациенты с полной адентией быстрее привыкали к протезам, чем лица с частичным

отсутствием зубов. Это объясняется тем, что больные с частично сохранным зубным рядом при акте жевания неравномерно распределяют жевательную нагрузку из-за наличия опоры в виде собственных зубов (рис. 5).

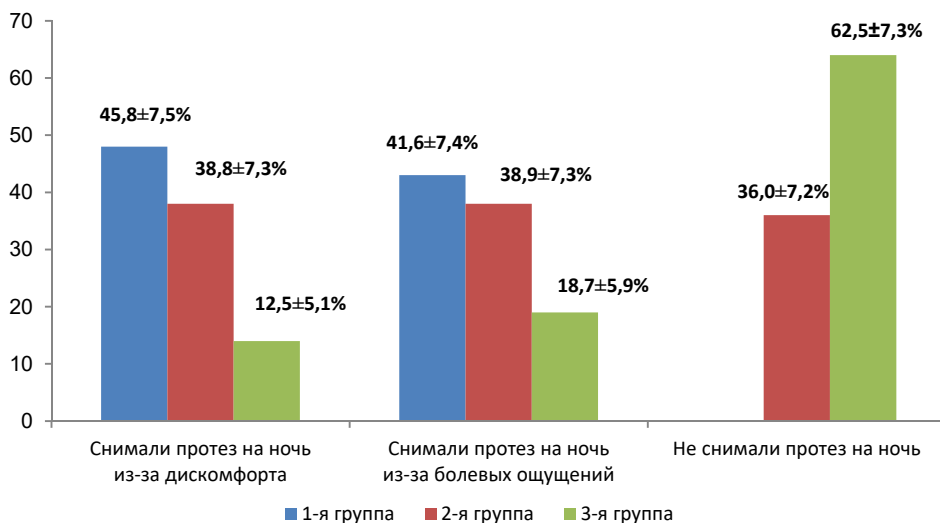


Рис. 4. Частота пользования протезами в зависимости от возраста

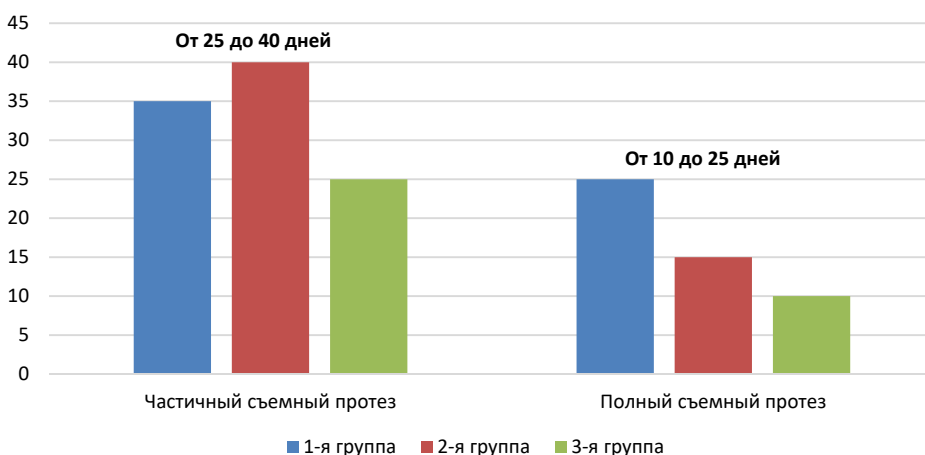


Рис. 5. Время адаптации пациентов к съемным протезам

Выводы. Полные и частичные съемные протезы, несмотря на распространение и успехи современной дентальной имплантации, остаются достаточно востребованным и доступным видом ортопедического лечения вторичной адентии. При этом выраженность и длительность процессов адаптации зависят не только от возраста и вида вторичной адентии по классификации Кеннеди, но и от увеличения размеров языка – макроглоссии, которая развивается у подавляющего количества пациентов в результате длительного отсутствия зубов и гиперфункции языка.

Литература

1. Абакаров С.И., Сорокин Д.В. Адаптация к съемным протезам у больных преклонного возраста // Материалы VII Всероссийского научного форума с международным участием «Стоматология–2010». М., 2010. С. 8–10.
2. Грохотов И.О. Оптимизация адаптации к съемным пластиночным протезам лиц пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2015. 26 с.
3. Еришов К.А., Севбитов А.В., Шакарьянц А.А., Дорофеев А.Е. Оценка адаптации к съемным зубным протезам у пациентов пожилого возраста // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. № 4(5). С. 469–476.
4. Курляндский В.Ю. Ортопедическая стоматология. М.: Медицина, 1977. 415 с.
5. Полная утрата зубов у взрослого человека: возрастные особенности распространенности, нуждаемости в лечении и клинической картины / А.К. Иорданишвили, Е.А. Веретенко, А.А. Сериков и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015. № 1. С. 23–31.
6. Расулов И.М., Будайчиев М.Г. Адентия неуточненная в ортопедической стоматологии // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2018. Т. 31, № 1. С. 97–101.
7. Свиринов Б.В. Клинико-функциональное обоснование ортопедического лечения больных после полной утраты зубов на нижней челюсти с резко выраженной атрофией альвеолярной части: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 40 с.
8. Шиханов А.В. Клинические аспекты неудовлетворенности пациентов в практике ортопедической стоматологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 23 с.
9. Ямашев И.Г., Матвеев Р.С. Макроглоссия. Казань: Медицинская книга, 2015. 208 с.
10. Ямашев И.Г., Сапаров И.Б., Уракова Е.В. Миотометрия языка / Казан. гос. мед. академия последипломного образования; НПО «Медфизприбор». Казань, 1999. 22 с.

ШУРЫГИН КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ – ассистент кафедры стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (feadux@yandex.ru).

МАТВЕЕВ РОМАН СТАЛИНАРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (faberte@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0207-2994>).

ХАНБИКОВ БУЛАТ НАИЛЕВИЧ – врач стоматолог-ортопед, ООО «Зубной лекарь», Россия, Альметьевск (Han-bek21@yandex.ru).

Konstantin N. SHURYGIN, Roman S. MATVEEV, Bulat N. KHANBIKOV

**PROBLEMS OF ADAPTATION TO REMOVABLE PROSTHESES
IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS**

Key words: *secondary adentia, removable dentures, macroglossia, adaptation to removable dentures, prosthetic bed.*

Adentia is a fairly wide-spread condition among the population. Even at current level of dentistry and materials science development the proportion of patients who do not use removable prostheses, according to various data from foreign and domestic researchers, reaches almost a third.

Due to the fact that removable prostheses are combined irritants of prosthetic bed tissues, adaptation to them is an urgent problem of orthopedic dentistry.

The process of adaptation to prostheses, according to Russian researchers, takes place on average in the period of 10 to 33 days and depends on many factors, which include anatomical, physiological and individual features of the dento-alveolar apparatus, the condition of the oral mucosa, the degree of the jaw bone's atrophy, the choice and design features of the prosthesis, as well as features of the patient's psychological state.

The purpose of this work was to study the peculiarities of adaptation to removable prostheses in patients of different age groups.

Materials and methods. A clinical and statistical analysis of 170 outpatient dental records was carried out (form 043/U) for the type of adentia and prosthetics. Next, the patients were offered to fill a questionnaire developed by us, which contained questions that made it possible to assess the adaptation timing, the main complaints when using removable prostheses. All patients underwent a clinical anthropometric examination in order to identify macroglossia according to the technique that we proposed, the findings of which were processed using the

authors-developed computer program "Clinical and Biometric Assessment of the Human Tongue Volumetric Enlargement".

Study results. The largest number of partial removable prostheses was found to be registered in patients with secondary adentia of Kennedy class 1 and 2.

When analyzing the incidence of macroglossia depending on Kennedy adentia class, it was established that it was the most often detected in the 1st class, and the least often – in the 4th class.

Conclusions. Our observations showed that in all age groups, patients with complete adentia got used to dentures faster than those with partial absence of teeth.

The duration of adaptation processes depends not only on the age and type of secondary adentia according to Kennedy classification, but also on the increase in the size of the tongue – macroglossia, which develops in the overwhelming number of patients as a result of prolonged absence of teeth and hyperfunction of the tongue.

References

1. Abakarov S.I., Sorokin D.V. *Adaptatsiya k s'emnym protezam u bol'nykh preklonnogo vozrasta* [Adaptation to Removable Dentures in Elderly Patients]. In: *Materialy VII Vserossiiskogo nauchnogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem «Stomatologiya–2010»* [Materials of the VII All-Russian Scientific Forum with International Participation "Stomatology-2010"]. Moscow, 2010, pp. 8–10.
2. Grokhotov I.O. *Optimizatsiya adaptatsii k s'emnym plastinocnym protezam lits pozhilogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Optimization of adaptation to removable lamellar prostheses in the elderly: Abstract of Cand. Diss.]. Ekaterinburg, 2015, 26 p.
3. Ershov K.A., Sevbitov A.V., Shakar'yants A.A., Dorofeev A.E. *Otsenka adaptatsii k s'emnym zubnym protezam u patsientov pozhilogo vozrasta* [Evaluation of adaptation to removable dentures in elderly patients]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2017, no. 4(5), pp. 469–476.
4. Iordanishvili A.K., Veretenko E.A., Serikov A.A. et al. *Polnaya utrata zubov u vzroslogo cheloveka: vozrastnye osobennosti rasprostranennosti, nuzhdaemosti v lechenii i klinicheskoi kartiny* [Complete loss of teeth in an adult: age-related features of prevalence, need for treatment and clinical presentation]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*, 2015, no. 1, pp. 23–31.
5. Kurlyandskii V.Yu. *Ortopedicheskaya stomatologiya* [Prosthetic dentistry]. Moscow, Meditsina Publ., 1977, 415 p.
6. Rasulov I.M., Budaichiev M.G. *Adentiya neutochnennaya v ortopedicheskoi stomatologii* [Unspecified adentia in prosthetic dentistry]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e*, 2018, vol. 31, no. 1, pp. 97–101.
7. Svirin B.V. *Kliniko-funksional'noe obosnovanie ortopedicheskogo lecheniya bol'nykh posle polnoi utraty zubov na nizhnei chelyusti s rezko vyrazhennoi atrofiei al'veolyarnoi chaste: avtoref. diss. ... d-ra med. nauk* [Clinical and functional substantiation of orthopedic treatment for patients after complete loss of teeth on the lower jaw with pronounced atrophy of the alveolar part: Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 1998, 40 p.
8. Shikhanov A.V. *Klinicheskie aspekty neudovletvorennosti patsientov v praktike ortopedicheskoi stomatologii: avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Clinical aspects of patient dissatisfaction in the practice of prosthetic dentistry: Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2016, 23 p.
9. Yamashev I.G., Matveev R.S. *Makroglossiya* [Macroglossia]. Kazan, Meditsinskaya kniga Publ., 2015, 208 p.
10. Yamashev I.G., Saparov I.B., Urakova E.V. *Miotonometriya yazyka* [Myotonometry of the Tongue]. Kazan State Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, 1999, 22 p.

KONSTANTIN N. SHURYGIN – Assistant Lecturer, Dentistry Department, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (feadux@yandex.ru).

ROMAN S. MATVEEV – Doctor of Medical Sciences, Professor of Dentistry Department, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (faberte@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0207-2994>).

BULAT N. KHANBIKOV – Dentist-Orthopedist, LLC «Dental Doctor», Russia, Almetyevsk (Han-bek21@yandex.ru).

Формат цитирования: Шурьгин К.Н., Матвеев Р.С., Ханбиков Б.Н. Проблемы адаптации пациентов различных возрастных групп к съемным протезам [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 53–59. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-53-59.

Е.М. ЛУЗИКОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА, Н.Е. ГИМАЛДИНОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СВЕТОВОГО РЕЖИМА И МЕЛАТОНИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА КРЫС, ОПОСРЕДОВАННУЮ СЕРОТОНИНСОДЕРЖАЩИМИ ТУЧНЫМИ КЛЕТКАМИ

Ключевые слова: мелатонин, фотопериод, тимус, серотонин, тучные клетки, адипоциты.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния мелатонина на серотонинсодержащие тучные клетки тимуса крыс и их роли в инволюции тимуса в разных световых условиях.

Материалы и методы. Крысы-самцы линии Wistar ($n = 60$) были разделены на шесть групп: первую и вторую содержали в условиях естественного фотопериода, третью и четвертую – в условиях постоянного затемнения, пятую и шестую группы – в условиях постоянного освещения в течение 4 недель. Мелатонин получали животные второй, четвертой и шестой групп в форме препарата «Мелаксен» ad libitum в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 недель. Иммуноцитохимическую реакцию (5-гидрокситриптамин, 5-HT) и люминесцентно-гистохимические методы применялись для избирательного выявления серотонина, катехоламинов и гистамина.

Результаты и обсуждение. Постоянное освещение (24/24) приводит к уменьшению количества тучных клеток в участках атрофии тимуса крыс. Введение мелатонина увеличивает количество тучных клеток независимо от условий освещения. Содержание серотонина в ТК снижается в условиях постоянного затемнения и повышается в условиях постоянного освещения. Мелатонин повышает содержание серотонина в тучных клетках только в условиях постоянного затемнения.

Постоянное затемнение (0/24) приводит к уменьшению количества белых адипоцитов, а постоянное освещение (24/24) приводит к увеличению количества белых адипоцитов в зонах инволюции. Введение мелатонина уменьшает количество белых адипоцитов независимо от условий освещения. Измерение оптической плотности серотонина в белых адипоцитах показало, что постоянное освещение снижает содержание серотонина в исследуемых клетках. Экзогенный мелатонин увеличивает содержание серотонина в адипоцитах при постоянном затемнении и уменьшает его при постоянном освещении.

Нами выявлена прямая сильная корреляционная зависимость между содержанием серотонина в тучных клетках и адипоцитах околотимусной белой жировой ткани ($r = 0,82$; $p < 0,05$) в группе контрольных животных, которая усиливается, если испытуемые животные находятся в условиях постоянного освещения ($r = 0,99$; $p < 0,05$).

Выводы. Установлено, что уменьшение количества адипоцитов в участках инволюции при затемнении связано со снижением выработки серотонина тучными клетками, а увеличение количества адипоцитов при постоянном освещении – с усилением секреции серотонина тучными клетками.

Актуальность Акцидентальная инволюция тимуса представляет собой морфологическую перестройку органа в ответ на любые чрезвычайно сильные стрессорные влияния [5, 23]. К таким воздействиям относят удлинённый световой период в цикле свет/темнота [19], что типично для ритма жизни современного человека. Нарушение циркадных ритмов влияет на развитие опухолей: мужчины, трудящиеся в ночные смены, чаще остальных подвержены риску развития рака предстательной железы [9, 16]. У женщин, которые работают по ночам, повышается риск развития рака молочной железы [7, 8]. Развитие опухолей

различного генеза является проявлением иммуносупрессии [18], вызванной искусственным сдвигом фотопериода в световую часть.

Известно, что функциональная связь между тучными клетками (ТК), клетками фибробластического ряда и адипоцитами играет решающую роль в развитии акцидентальной инволюции тимуса [21]. Тимус по количеству тучных клеток занимает второе место после кожи, а по функциональной активности ТК приближен к ней [20].

Доказано, что серотонин и мелатонин регулируют пролиферацию и созревание лимфоцитов, адипоцитов, липогенез и липолиз. Активация липолиза в белых адипоцитах осуществляется через серотониновые рецепторы HTR2B. Периферический серотонин жировой ткани является аутокринным элементом, который необходим для дифференцировки преадипоцитов через рецепторы HTR2A и HTR2C в адипоциты [10]. В ряде работ показано ингибирующее действие постоянного освещения на иммунные клетки, опосредованное подавлением синтеза мелатонина [17] или опосредованным действием через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [13]. Недостаточное освещение, напротив, индуцирует эпифизарную гиперфункцию [22]. В наших предыдущих исследованиях мы показали, что отсутствие естественной смены темновой и световой фаз в цикле свет/темнота (24/24 и 0/24) приводит к увеличению содержания серотонина в клетках диффузной эндокринной системы тимуса, а эффекты экзогенного мелатонина зависят от светового режима организма [2]. Логично предположить, что синтез серотонина в ТК будет зависеть от светового режима организма и, возможно, окажет влияние на интенсивность атрофических процессов.

Цель исследования – изучение влияния мелатонина на серотонинсодержащие тучные клетки тимуса крыс и их роли в инволюции тимуса в разных световых условиях.

Материал и методы исследования. В эксперименте использованы крысы-самцы линии Wistar ($n = 60$) в возрасте 8 недель с массой тела 150–180 г. Животные были разделены на шесть групп по 10 крыс (табл. 1): первую и вторую группы содержали в условиях естественного фотопериода, третью и четвёртую – в условиях постоянного затемнения, пятую и шестую группы – в условиях постоянного освещения в течение 4 недель.

Таблица 1

Дизайн экспериментального исследования влияния фотопериода и мелатонина на серотонинсодержащие клетки тимуса

Параметры	Условия эксперимента					
	естественный фотосинтез		постоянное затемнение		постоянное освещение	
	экспериментальная группа					
	I	II	III	IV	V	VI
Продолжительность светового дня, ч	8–9	8–9	–	–	24	24
Освещённость утром, лк	50–150	50–150	0–0,5		55	
Освещённость пасмурным днём, лк	до 500	до 500				
Освещённость ясным днём, лк	до 1000	до 1000				
Освещённость вечером, лк	100–200	100–200				
Концентрация мелатонина в питьевой воде «Сестрица», мг/л	–	4	–	4	–	4
Физиологическая доза для крысы без учёта 15%-ной усвояемости, мг	–	0,01	–	0,01	–	0,01
Доза для крысы с учётом 15%-ной усвояемости, мг	–	0,09	–	0,09	–	0,09

Мелатонин получали животные второй, четвёртой и шестой групп в форме препарата «Мелаксен» *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 недель. Данные о морфологической реакции тучных клеток и жировой ткани тимуса на изменение световых условий получали, сравнивая первую, вторую и третью группы. Данные о различиях в реакции серотонинсодержащих тучных клеток и адипоцитов на поступление мелатонина в организм в разных световых условиях получали, сравнивая первую, вторую, третью и четвёртую, пятую и шестую группы.

Экспериментальные исследования осуществляли в соответствии с протоколом № 6, утверждённым этическим комитетом ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» от 01.03.2013.

Мелатонин вводили перорально («Мелаксен» Unipharm, Inc., США) *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой, в течение 4 недель, поскольку он легко проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьеры, после экзогенного введения присутствует в крови и мозге в высоких концентрациях [24].

Тимус у животных извлекали после действия диоксида углерода на 28-е сутки эксперимента во второй половине дня (15:00–17:00) и фиксировали в 10% формалине с последующей заливкой в парафин для общегистологических и иммунологических методов исследования. Производили депарафинизацию препаратов в ксилоле и регидратацию в спиртах снижающейся концентрации с последующей промывкой в дистиллированной воде в течение 5 мин. Затем блокировали эндогенную пероксидазу в 3% водном растворе перекиси водорода в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего промывали в дистиллированной воде 4 мин и переносили стекла в 0,01 М фосфатно-солевой буфер (pH = 7,4) на 7 мин. Инкубацию производили в 5% растворе бычьего сывороточного альбумина, фракция V по Кону (Serva, Германия, Fluka, США) на фосфатно-солевом буфере – 10 мин при комнатной температуре. Затем удаление бычьего сывороточного альбумина без промывки, инкубация с первичными мышинными моноклональными антителами (клон 5-НТ-Н209, DAKO, Дания, в разведении производителя 1:50) в течение 30 мин, во влажной камере при 37°C, с последующей промывкой в фосфатно-солевом буфере (5 мин). Инкубация со стрептавидин-пероксидазой (из набора LSAB2 – DAKO, Дания) 10–15 мин при комнатной температуре, промывка в ФСБ в течение 5–10 мин; в заключение проводили инкубацию с раствором 3,3-диаминобензидинтетрагидрохлорида («DAB+», Dako, Дания) под визуальным контролем (3 мин) с последующей промывкой в дистиллированной воде (5 мин) [4, 6].

Иммуноцитохимическую реакцию на серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) использовали для выявления серотонина в клетках, способных синтезировать или накапливать этот моноамин [2], в частности, в клетках стромы и паренхимы тимуса [15].

В ходе работы применялись следующие люминесцентно-гистохимические методы исследования.

1. Метод Фалька – Хилларпа в модификации Е.М. Крохиной применялся для избирательного выявления катехоламинов и серотонина [3]. Срезы исследуемых органов инкубировались в параформальдегидной камере (параформальдегид) в течение 60 минут при температуре 80 °С. Метод основан на конденсации моноаминов с формальдегидом с образованием флуоресцирующих соединений. Полученные препараты исследовались с помощью флуоресцентного микроскопа Leica DM4000 B Fluorescence Motorized Microscope Unit3.

2. Метод Кросса, Эвена, Роста для выявления клеток, содержащих гистамин [3], с целью определения гистамина в тканях основан на реакции паров ортофталевого альдегида с гистамином, в ходе которой образуются флуоресцирующие производные имидазолилэтиламина. Срезы обрабатывались в предварительно разогретой камере парами ортофталевого альдегида (1,2-benzendicarboxaldehyde, Jianghong chemicals, Китай) в термостате при температуре 100°C в течение 10 с. Затем срезы при той же температуре на 2 минуты помещались в другую камеру, содержащую пары воды. Далее срезы высушивались в термостате при температуре 70°C в течение 5 мин. Полученные препараты исследовались с помощью флуоресцентного микроскопа Leica DM4000 B Fluorescence Motorized Microscope Unit3 при длине волны возбуждающего света 360 нм.

3. Метод цитоспектрофлуориметрии для идентификации и количественного измерения содержания катехоламинов, серотонина и гистамина в исследуемых структурах тимуса. Для этого на люминесцентном микроскопе Leica была установлена дополнительная насадка ФМЭЛ-1А с выходным напряжением 900 В. Для определения серотонина использовался светофильтр № 8 с длиной волны 525 нм, для гистамина – № 7 с длиной волны 515 нм и для катехоламинов – фильтр № 6 с длиной волны 480 нм. Показания снимали с табло усилителя У-5 в милливольтках.

4. Определение серотонинового индекса (J_s) – безразмерной величины, являющейся средней величиной от суммы частных соотношений содержания серотонина и катехоламинов в одной и той же клетке.

$$J_s = \frac{[C]}{[KA] / N},$$

где [C] – содержание серотонина; [KA] – содержание катехоламинов; N – число наблюдений. По динамике уровней биогенных аминов не всегда можно достоверно судить об их влиянии на интегральную биоаминную обеспеченность органа и иммуногенез. Даже при нарастании концентрации серотонина влияние его может уменьшаться в зависимости от динамики катехоламинов. Подсчёт клеток был произведён с использованием программы SigmaScan Pro5 и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 при увеличении $\times 400$. Выводы о содержании серотонина в клетках делали путём измерения оптической плотности вещества в 100 клетках по каждому животному с помощью программы SigmaScan Pro5.

Описательная статистическая обработка произведена с использованием программы Statistica 17 (США). Данные по интенсивности люминесценции и экспрессии белков-маркёров по каждой группе животных усредняли и вычисляли стандартную ошибку. Был произведен корреляционный анализ Спирмена для непараметрических данных.

Результаты исследования и их обсуждение. У крыс контрольных групп тучные клетки выявляются в междольковой соединительной ткани тимуса, в капсуле, в участках инволюции тимуса, в околотимусной жировой ткани. Единично ТК выявляются в корковом веществе долек. ТК в тимусе животных контрольной группы имеют неправильную овальную форму, хорошо определяемые гранулы, не выходящие за пределы цитоплазматической мембраны. В участках инволюции тимуса тучные клетки выявляются чаще, чем в неизменной паренхиме (рис. 1), что объясняется их ведущей ролью в адипогенезе [11].

Установлено, что количество тучных клеток под воздействием постоянного света в зонах инволюции снижается в 1,7 раза ($p = 0,007$) (табл. 2).

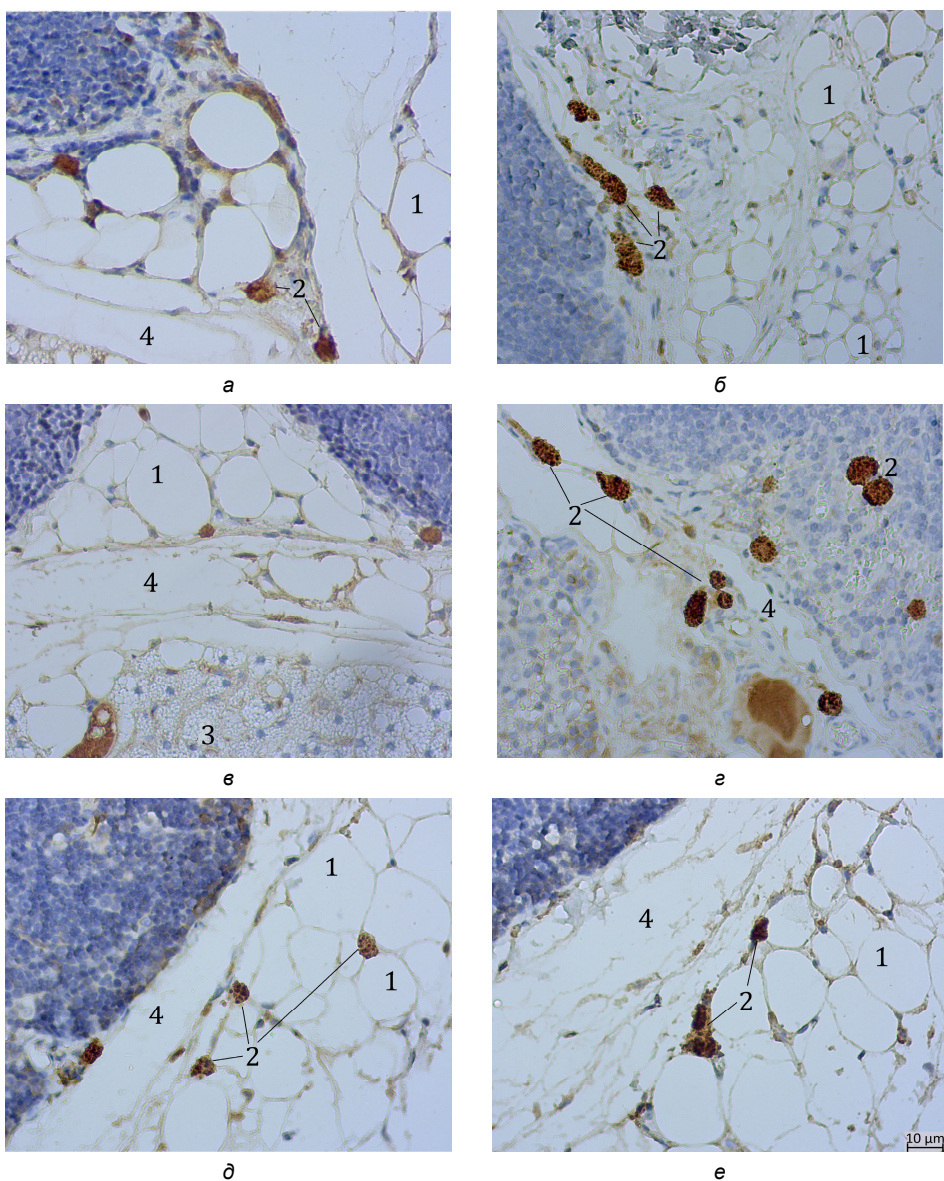


Рис. 1. Тучные клетки в околотимусной жировой ткани разных экспериментальных групп:
 а – животные, содержащиеся при естественном освещении;
 б – животные, содержащиеся при естественном освещении и получавшие мелатонин;
 в – животные, содержащиеся в условиях затемнения;
 г – животные, содержащиеся в условиях затемнения и получавшие мелатонин;
 д – животные, содержащиеся при постоянном освещении;
 е – животные, содержащиеся при постоянном освещении и получавшие мелатонин в течение 4 недель:
 1 – белые адипоциты, 2 – тучные клетки, 3 – бурый адипоцит, 4 – капилляр.
 Иммуногистохимическая реакция на серотонин с использованием моноклональных антител
 (клон 5HT-H209, DAKO, Дания).
 Увеличение 400 микроскопа Zeiss Primo Star

Таблица 2

Количество тучных клеток и адипоцитов
в тимусе экспериментальных крыс (в 1 мм²) при введении мелатонина
в различных световых условиях (M±m)

Параметр	Условия эксперимента					
	естественный фотопериод		постоянное затемнение		постоянное освещение	
	экспериментальная группа					
	I	II	III	IV	V	VI
Количество ТК в септах тимуса	13±1	19±1 $p = 0,007^*$	15±1	26±1 $p = 0,002^*$ $p = 0,006^{**}$	5±0,5 $p = 0,007^*$	9±1 $p = 0,007^*$ $p = 0,05^{***}$
Количество ТК в паренхиме тимуса	11±1	13±1 $p = 0,003^*$	13±2 $p = 0,05^*$	17±1 $p = 0,01^*$ $p = 0,05^{**}$	4±1 $p = 0,008^*$	11±1 $p = 0,02^*$ $p = 0,002^{***}$
Количество ТК в зонах инволюции тимуса	16±1	23±3 $p = 0,001^*$	14±1	24±2 $p = 0,01^{**}$	9±1 $p = 0,007^*$	12±0,5 $p = 0,01^*$ $p = 0,004^{***}$
Количество белых адипоцитов в зонах инволюции	138±7	92±4 $p = 0,01^*$	68±4 $p = 0,05^*$	47±2 $p = 0,05^{**}$	167±9 $p = 0,001^*$	89±6 $p = 0,01^{***}$
Количество промежуточных форм адипоцитов в зонах инволюции	6±0,3	5±0,6 $p = 0,05^*$	7±1 $p = 0,001^*$	16±0,5 $p = 0,001^{**}$	4±1,6 $p = 0,001^{**}$	6±0,6 $p = 0,001^{**}$

Примечание. * – сравнение с I группой, ** – сравнение с III группой, *** – сравнение с V группой.

Введение мелатонина в естественных световых условиях и при отсутствии фотопериода приводит к увеличению количества тучных клеток по сравнению с таковым в группах с аналогичными световыми условиями без введения мелатонина: в естественных световых условиях наблюдается увеличение в 1,4 раза ($p \leq 0,001$), в условиях затемнения – в 1,7 раза ($p \leq 0,01$) и при постоянном освещении – в 1,3 раза ($p = 0,004$).

С помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода с использованием моноклональных антител (клон 5HT-H209, ДАКО, Дания) и люминесцентно-гистохимического (ЛГХ) метода Фалька – Хилларпа было установлено, что содержание серотонина в ТК зависит от светового режима.

ИГХ метод показал, что в условиях затемнения уменьшается содержание серотонина в ТК зон инволюции в 2 раза ($p = 0,01$). Введение мелатонина в условиях отсутствия фотопериода приводит к росту содержания серотонина в ТК в 1,4 раза ($p \leq 0,001$).

ЛГХ методом выявили аналогичное снижение в 2 раза ($p \leq 0,01$) содержания серотонина в ТК зон инволюции при постоянном затемнении. В условиях постоянного освещения, когда содержание плазменного мелатонина падает, содержание серотонина в ТК возрастает в 1,4 раза ($p \leq 0,01$) (рис. 2). Введение мелатонина приводит к увеличению содержания серотонина в ТК в естественных световых условиях в 1,3 раза ($p \leq 0,01$), в условиях отсутствия фотопериода – в 1,5 раза ($p \leq 0,01$), а при постоянном освещении содержание серотонина уменьшается в 1,3 раза ($p \leq 0,01$).

Введение мелатонина независимо от световых условий приводит также к увеличению содержания серотонина в ТК: в естественных световых условиях и в условиях затемнения – в 1,2 раза ($p \leq 0,01$ и $p \leq 0,001$ соответственно), в условиях постоянного освещения – в 1,4 раза ($p \leq 0,0004$) (рис. 3).

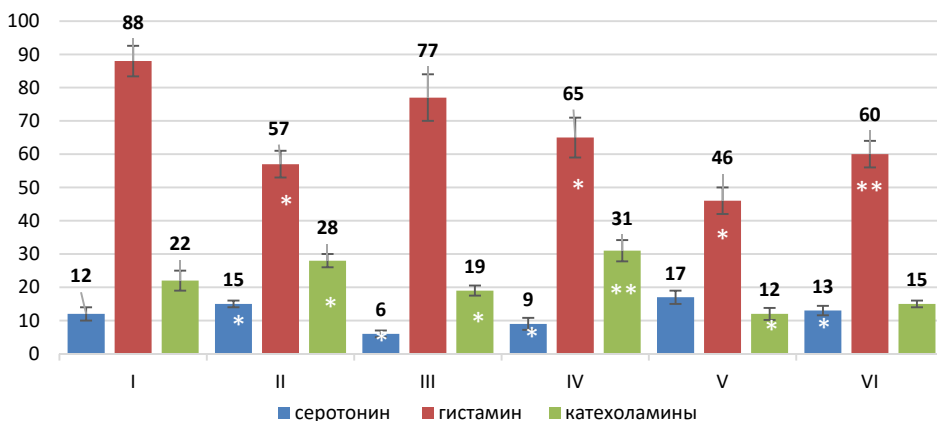


Рис. 2. Изменение содержания биогенных аминов (ЛГХ метод) в тучных клетках участков инволюции тимуса в ответ на введение мелатонина в разных световых условиях, выявленное люминесцентно-гистохимическими методами:
 I – животные, содержащиеся при естественном освещении;
 II – животные, содержащиеся при естественном освещении и получавшие мелатонин;
 III – животные, содержащиеся в условиях затемнения;
 IV – животные, содержащиеся в условиях затемнения и получавшие мелатонин;
 V – животные, содержащиеся при постоянном освещении;
 VI – животные, содержащиеся при постоянном освещении и получавшие мелатонин в течение 4 недель;
 Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

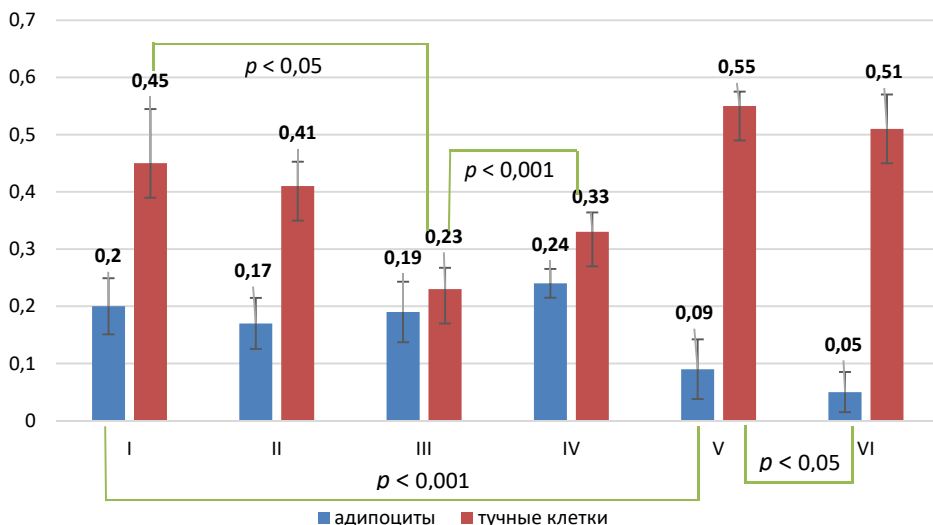


Рис. 3. Изменение содержания серотонина (ИГХ метод) в адипоцитах и ТК тимуса крыс линии Wistar, получавших мелатонин в разных световых условиях:
 I – животные, содержащиеся при естественном освещении;
 II – животные, содержащиеся при естественном освещении и получавшие мелатонин;
 III – животные, содержащиеся в условиях затемнения;
 IV – животные, содержащиеся в условиях затемнения и получавшие мелатонин;
 V – животные, содержащиеся при постоянном освещении;
 VI – животные, содержащиеся при постоянном освещении и получавшие мелатонин в течение 4 недель

Несмотря на то, что экзогенный мелатонин, введенный в разных световых условиях, увеличивает абсолютное содержание серотонина и катехоламинов, он не влияет на их соотношение при естественном цикле свет/темнота и в условиях отсутствия фотопериода (табл. 3), что, возможно, является еще одной положительной характеристикой данного гормона. Серотониновый индекс в тучных клетках тимуса животных, содержащихся в естественных световых условиях и в условиях постоянного затемнения, не превышает 1, что свидетельствует о преобладании катехоламинов. В условиях затемнения серотониновый индекс снижается, свидетельствуя о повышении влияния катехоламинов на лимфоцитарную паренхиму. Катехоламины усиливают пролиферацию лимфоцитов, повышают устойчивость к апоптозу [14], стимулируют созревание Т-лимфоцитов [12]. Эти факты соотносятся с нашими данными, в которых пролиферативная активность увеличивается при введении мелатонина в естественных световых условиях и в условиях затемнения и снижается при постоянном освещении [1]. Наши исследования показали повышение количества ТК и содержания катехоламинов в них в участках инволюции тимуса животных, содержащихся в условиях постоянного освещения. В этих условиях серотониновый индекс становится больше 1, что свидетельствует о преобладании серотонина. Таким образом, в естественных световых условиях и в условиях отсутствия фотопериода преобладает влияние катехоламинов, а в условиях постоянного освещения – серотонина.

Таблица 3

**Серотониновый индекс отношения серотонина к гистамину и катехоламинам
в тучных клетках зон инволюции тимуса крыс**

Показатель	Экспериментальная группа					
	I	II	III	IV	V	VI
С/КА	0,6±0,01	0,5±0,01	0,3±0,02	0,3±0,01	1,4±0,01	0,9±0,03
С/Г	0,1±0,04	0,3±0,03	0,1±0,03	0,1±0,05	0,4±0,03	0,2±0,04

Примечание. С/КА – среднее от отношений уровня серотонина к уровню катехоламинов; С/Г – отношение среднего значения уровня катехоламинов к среднему значению уровней гистамина.

Отсутствие фотопериода (0/24) приводит к уменьшению количества белых адипоцитов в зонах инволюции в 2 раза ($p < 0,05$), а отсутствие темновой фазы (24/24) увеличивает количество белых адипоцитов в 1,2 раза ($p < 0,001$). Введение мелатонина уменьшает количество белых адипоцитов в естественных световых условиях в 1,4 раза ($p < 0,001$), в условиях затемнения – в 1,4 раза ($p < 0,05$), в условиях постоянного освещения наблюдается снижение в 1,9 раза ($p < 0,001$) (см. табл. 2). Следует отметить увеличение количества промежуточных форм адипоцитов при постоянном затемнении и снижение их при постоянном освещении, что объясняется, возможно, активностью ТК [25] и увеличением их количества при постоянном освещении и снижением количества ТК при постоянном затемнении.

В наших исследованиях достоверное изменение содержания серотонина в белых адипоцитах в ответ на изменение светового режима мы наблюдаем только в условиях постоянного освещения: оптическая плотность серотонина снижается в 2,2 раза ($p < 0,001$). Экзогенный мелатонин повышает содержание серотонина в адипоцитах тимуса крыс, содержащихся в темноте в 1,3 раза ($p < 0,001$), а в адипоцитах тимуса животных, содержащихся при постоянном освещении, содержание серотонина снижается в 1,8 раза ($p < 0,05$) (см. рис. 3).

Нами отмечается прямая сильная корреляционная зависимость между оптической плотностью серотонина в тучных клетках и адипоцитах околотимусной белой жировой ткани ($r = 0,82$; $p < 0,05$) в группе контрольных животных. Корреляционные связи средней силы наблюдаются между оптической плотностью серотонина и площадью адипоцитов белой жировой ткани ($r = 0,52$; $p < 0,05$), между оптической плотностью серотонина в ТК и площадью адипоцитов бурой жировой ткани ($r = 0,60$; $p < 0,05$).

Введение мелатонина в условиях естественного ритма свет/темнота вызывает ослабление корреляционных связей между оптической плотностью серотонина в тучных клетках и адипоцитах околотимусной белой жировой ткани ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Одновременно происходит появление обратной сильной корреляционной связи между оптической плотностью серотонина в ТК и площадью адипоцитов бурой жировой ткани ($r = -0,75$; $p < 0,05$) и прямой корреляционной связи средней силы между количеством ТК и площадью бурых адипоцитов ($r = 0,70$; $p < 0,05$).

Отсутствие световой фазы в цикле свет/темнота (0/24) приводит к аналогичным изменениям корреляционных связей, как и при введении мелатонина в естественных световых условиях: между оптической плотностью серотонина в тучных клетках и адипоцитах околотимусной бурой жировой ткани ($r = -0,71$; $p < 0,05$) и прямой корреляционной связи средней силы между количеством ТК и площадью бурых адипоцитов ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Введение мелатонина при постоянном затемнении приводит к появлению сильных прямых корреляционных связей между оптической плотностью серотонина в ТК и в адипоцитах белой жировой ткани ($r = 0,99$; $p < 0,05$), между количеством ТК и оптической плотностью серотонина в адипоцитах ($r = 0,86$; $p < 0,05$), между количеством ТК и содержанием серотонина в ТК ($r = 0,86$; $p < 0,05$).

Отсутствие темновой фазы в цикле свет/темнота (24/24) приводит к разрушению корреляционных связей, имевшихся у контрольных животных. При введении мелатонина животным, содержавшимся при постоянном освещении, снова появляются сильная корреляционная связь между содержанием серотонина в ТК и содержанием серотонина в белых адипоцитах ($r = 0,99$; $p < 0,05$) и прямые корреляционные связи средней силы между содержанием серотонина в ТК и площадью бурых адипоцитов ($r = 0,61$; $p < 0,05$), между содержанием серотонина в адипоцитах и площадью бурых адипоцитов ($r = 0,62$; $p < 0,05$).

Таким образом, уменьшение количества адипоцитов в участках инволюции при затемнении связано со снижением выработки серотонина тучными клетками, а увеличение количества адипоцитов при постоянном освещении связано с увеличением секреции серотонина тучными клетками.

Выводы. 1. Постоянное освещение (24/24) приводит к уменьшению количества тучных клеток в участках атрофии тимуса. Введение мелатонина увеличивает количество тучных клеток, независимо от условий освещения. Содержание серотонина в ТК снижается в условиях постоянного затемнения и повышается в условиях постоянного освещения. Мелатонин повышает содержание серотонина в тучных клетках только в условиях постоянного затемнения.

2. Постоянное затемнение (0/24) приводит к уменьшению количества белых адипоцитов, а постоянное освещение (24/24) приводит к увеличению количества белых адипоцитов в зонах инволюции. Введение мелатонина уменьшает количество белых адипоцитов, независимо от условий освещения. Исследование содержания серотонина в белых адипоцитах показало, что постоянное освещение снижает содержание серотонина в исследуемых клетках.

Экзогенный мелатонин увеличивает содержание серотонина при постоянном затемнении и уменьшает его при постоянном освещении.

3. В естественных световых условиях и в условиях отсутствия фотопериода преобладает влияние катехоламинов, а в условиях постоянного освещения – серотонина. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между содержанием серотонина в тучных клетках и адипоцитах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело источника финансирования.

Литература

1. Влияние фотопериода и экзогенного мелатонина на пролиферацию и апоптоз лимфоцитов селезенки / *Е.М. Лузикова, Л.В. Оганесян, О.А. Ефремова и др.* // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17, № 1. С. 64–67.

2. Влияние фотопериода на серотонинергическую систему вилочковой железы и его роль в реализации эффектов экзогенного мелатонина / *Е.М. Лузикова, В.Е. Сергеева, А.В. Московский и др.* // Казанский медицинский журнал. 2022. Т. 103, № 5. С. 788–796.

3. *Гордова В.С., Сергеева В.Е., Сапожников С.П.* Морфологическая адаптация внутренних органов к поступлению в организм водорастворимого соединения кремния. Чебоксары: Изд-в Чуваш. ун-та, 2021. 208 с.

4. *Григорьев И.П., Коржевский Д.Э.* Современные технологии визуализации тучных клеток для биологии и медицины (обзор) // Современные технологии в медицине. 2021. №4. С. 93–109.

5. *Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Силантьева И.В., Миняйлова Н.Н.* Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (Часть I) // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2020. № 4(83). С. 59–69. DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10050.

6. *Коржевский Д.Э., Драй Р.В., Костюкевич С.В.* Иммуноцитохимический метод выявления ЕС- (энтерохромаффинных) клеток эпителия слизистой оболочки кишки крысы // *Морфология*. 2008. Т. 133, № 1. С. 78–81.

7. *Agbaria S., Haim A., Fares F., Zubidat A.E.* Epigenetic modification in 4T1 mouse breast cancer model by artificial light at night and melatonin – the role of DNA-methyltransferase. *Chronobiol Int.*, 2019, vol. 36(5), pp. 629–643. DOI: 10.1080/07420528.2019.1574265.

8. *Abecia J.A., Garrido C., Gave M. et al.* Exogenous melatonin and male foetuses improve the quality of sheep colostrum. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2020, vol. 104(5), pp. 1305–1309. DOI: 10.1111/jpn.13362.

9. *Barul C., Richard H., Parent M.E.* Night-Shift Work and Risk of Prostate Cancer: Results From a Canadian Case-Control Study, the Prostate Cancer and Environment Study. *American journal of epidemiology*, 2019. vol. 188 (10). pp. 1801–1811. DOI: 10.1093/aje/kwz167.

10. *Choi W.G., Choi W., Oh T.J. et al.* Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.*, 2021, vol. 131(23), e145331. DOI: 10.1172/JCI145331.

11. *Finlin B.S., Confides A.L., Zhu B. et al.* Adipose Tissue Mast Cells Promote Human Adipose Beiging in Response to Cold. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9(1), p. 8658. DOI: 10.1038/s41598-019-45136-9.

12. *Francelin C., Veneziani L.P., Farias A.D.S. et al.* Neurotransmitters Modulate Intrathymic T-cell Development. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, 668067. DOI: 10.3389/fcell.2021.668067.

13. *Goncharova N., Chigarova O., Oganyan T.* Age-related and individual features of the HPA axis stress responsiveness under constant light in nonhuman primates. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, vol. 13, 1051882. DOI: 10.3389/fendo.2022.1051882.

14. *Laukova M., Vargovic P., Vlcek M. et al.* Catecholamine production is differently regulated in splenic T- and B-cells following stress exposure. *Immunobiology*, 2013, vol. 218(5), pp. 780–789. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.08.279.

15. *Lifantseva N.V., Koneeva T.O., Voronezhskaya E.E., Melnikova V.I.* Expression of components of the serotonergic system in the developing rat thymus. *Dokl Biochem Biophys.*, 2017, vol. 477(1), pp. 401–404. DOI: 10.1134/S160767291700151.

16. *Mancio J., Leal C., Ferreira M. et al.* Does the association of prostate cancer with night-shift work differ according to rotating vs. fixed schedule? A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2018, no. 36, pp. 337–344. DOI: 10.1038/s41391-018-0040-2.

17. *Mizutani H., Tamagawa-Mineoka R., Yasuike R. et al.* Effects of constant light exposure on allergic and irritant contact dermatitis in mice reared under constant light conditions. *Exp Dermatol.*, 2021, vol. 30(5), pp. 739–744. DOI: 10.1111/exd.14308.

18. *Odinokov D., Hamblin M.R.* Aging of lymphoid organs: Can photobiomodulation reverse age-associated thymic involution via stimulation of extrapineal melatonin synthesis and bone marrow stem cells? *J Biophotonics*, 2018, vol. 11(8), e201700282. DOI: 10.1002/jbio.201700282.

19. *Quaglini D., Capri M., Zecca L. et al.* The effect on rat thymocytes of the simultaneous in vivo exposure to 50-Hz electric and magnetic field and to continuous light. *Scientific World Journal*, 2004, vol. 4(2), pp. 91–99. DOI: 10.1100/tsw.2004.183.

20. *Ribatti D., Crivellato E.* The role of mast cell in tissue morphogenesis. Thymus, duodenum, and mammary gland as examples. *Exp Cell Res.*, 2016, vol. 341(1), pp. 105–109. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.11.022.

21. *Ribatti D.* Hans Selye and his studies on the role of mast cells in calciphylaxis and calcergy. *Inflamm Res.*, 2019, vol. 68(2), pp. 177–180. DOI: 10.1007/s00011-018-1199-7.

22. *Semenenko S.B., Karatieieva S.Y., Bakun O.V. et al.* Peculiarities of the functioning circadian organization the ion-regulating function of kidney under the condition of pineal gland hyperfunction of the influence nitrogen monoxide synthesis blockade. *Wiad Lek.*, 2019, vol. 72(2), pp. 234–238.

23. *Suzuki K., Kitami A., Okada M. et al.* Evaluation of age-related thymic changes using computed tomography images: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2022, vol. 101(32), e29950. DOI: 10.1097/MD.00000000000029950.

24. *Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al.* Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis.*, 2019, vol. 10(4), p. 317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7.

25. *Zhang X., Wang X., Yin H. et al.* Functional Inactivation of Mast Cells Enhances Subcutaneous Adipose Tissue Browning in Mice. *Cell Rep.*, 2019, vol. 28(3), pp. 792–803.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.044.

ЛУЗИКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nema76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>).

СЕРГЕЕВА ВАЛЕНТИНА ЕФРЕМОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kafedra-biology@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>).

ГИМАЛДИНОВА НАТАЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ngimaldinova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2475-3392>).

Elena M. LUZIKOVA, Valentina E. SERGEEVA, Natalia E. GIMALDINOVA

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF LIGHT REGIME AND MELATONIN ON THE INTENSITY OF THYMUS INVOLUTION IN RATS MEDIATED BY SEROTONIN-CONTAINING MAST CELLS

Key words: melatonin, photoperiod, thymus, serotonin, mast cells, adipocytes.

The purpose of this work was to study the effect of melatonin on serotonin-containing mast cells of rat thymus and their role in thymus involution in different light conditions.

Materials and methods. Male Wistar rats ($n = 60$) were divided into six groups: the first and second were kept under conditions of natural photoperiod, the third and fourth – under conditions of constant obscuring, the fifth and sixth groups – under conditions of continuous illumination for 4 weeks. Melatonin was received by animals of the second, fourth and sixth groups in the form of the drug "Melaxen" ad libium at the concentration of 4 mg / l with drinking water for 4 weeks. Immunocytochemical reaction (5-hydroxytryptamine, 5-HT) and luminescent histochemical methods were used for selective detection of serotonin, catecholamines and histamine.

Results and discussion. Continuous illumination (24/24) leads to a decrease in the number of mast cells in the areas of thymus atrophy in rats. Administration of melatonin increases the number of mast cells regardless of lighting conditions. The content of serotonin in MCs decreases in conditions of constant obscuring and increases in conditions of continuous illumination. Melatonin increases the content of serotonin in mast cells only in conditions of constant obscuring.

Constant obscuring (0/24) results in a decrease in the number of white adipocytes, and continuous illumination (24/24) leads to an increase in the number of white adipocytes in the

involution zones. Melatonin introduction reduces the number of white adipocytes regardless of lighting conditions. Measurement of serotonin optical density in white adipocytes showed that continuous illumination reduces the content of serotonin in the cells under study. Exogenous melatonin increases the serotonin content in adipocytes in constant obscuring and decreases it in continuous illumination.

We revealed a direct strong correlation dependence between the content of serotonin in mast cells and adipocytes of perithymic white adipose tissue ($r = 0.82$; $p < 0.05$) in the group of control animals, which increased if the test animals were in continuous lighting conditions ($r = 0.99$; $p < 0.05$).

Conclusions. A decrease in the number of adipocytes in the involution sites in obscuring conditions was found to be associated with a decrease in the production of serotonin by mast cells, and an increase in the number of adipocytes under continuous illumination is associated with an increase in serotonin secretion by mast cells.

References

1. Luzikova E.M., Oganessian L.V., Efremova O.A. et al. Vliyaniye fotoperioda i ekzogenogo melatonina na proliferatsiyu i apoptoz limfotsitov selezenki [The effect of photoperiod and exogenous melatonin on proliferation and apoptosis of spleen lymphocytes]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*, 2022, vol. 17, no. 1, pp. 64–67. DOI: 10.14300.mnnc.2022.17017.
2. Luzikova E.M., Sergeeva V.E., Moskovskii A.V. et al. Vliyaniye fotoperioda na serotoninergicheskuyu sistemu vilochkovoi zhelezy i ego rol' v realizatsii effektov ekzogenogo melatonina [The effect of the photoperiod on the serotonergic system of the thymus and its role in the implementation of the effects of exogenous melatonin]. *Kazanskiy meditsinskii zhurnal*, 2022, vol. 103, no. 5, pp. 788–796. DOI: 10.17816.kmj2022.788.
3. Gordova V.S., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P. Morphological adaptation of visceral organs to the introduction of a water-soluble form of silicon [Morphological adaptation of visceral organs to the introduction of a water-soluble form of silicon]. *Cheboksary, Chuvash State University Publ.*, 2021, 208 p.
4. Grigor'ev I.P., Korzhhevskii D.E. Sovremennyye tekhnologii vizualizatsii tuchnykh kletok dlya biologii i meditsiny (obzor) [Modern Imaging Technologies of Mast Cells for Biology and Medicine (Review)]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*, 2021. no 4, pp. 93–109.
5. Rovda Yu.I., Vedernikova A.V., Silant'eva I.V., Minyailova N.N. Aspekty vilochkovoi zhelezy (timusa) detskogo vozrasta (chast' I) [Aspects of the thymus gland (thymus) of childhood (Part I)]. *Mat' I ditya*, 2020. no 4(83), pp. 59–69. DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10050.
6. Korzhhevskii D.E., Drai R.V., Kostyukevich S.V. Immunotsitokhimicheskii metod vyyavleniya EC-(enterokhromaffinnykh) kletok epiteliya slizistoi obolochki kishki krysy [Immunocytochemical method for the demonstration of EC- (enterochromaffin) cells in the gut mucosal epithelium of the rat]. *Morfologiya*, 2008. vol. 133, no. 1, pp. 78–81.
7. Agbaria S., Haim A., Fares F., Zubidat A.E. Epigenetic modification in 4T1 mouse breast cancer model by artificial light at night and melatonin – the role of DNA-methyltransferase. *Chronobiol Int.*, 2019, vol. 36(5), pp. 629–643. DOI: 10.1080/07420528.2019.1574265.
8. Abecia J.A., Garrido C., Gave M. et al. Exogenous melatonin and male foetuses improve the quality of sheep colostrum. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2020, vol. 104(5), pp. 1305–1309. DOI: 10.1111/jpn.13362.
9. Barul C., Richard H., Parent M.E. Night-Shift Work and Risk of Prostate Cancer: Results From a Canadian Case-Control Study, the Prostate Cancer and Environment Study. *American journal of epidemiology*, 2019. vol. 188 (10). pp. 1801–1811. DOI: 10.1093/aje/kwz167.
10. Choi W.G., Choi W., Oh T.J. et al. Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.*, 2021, vol. 131(23), e145331. DOI: 10.1172/JCI145331.
11. Finlin B.S., Confides A.L., Zhu B. et al. Adipose Tissue Mast Cells Promote Human Adipose Beiging in Response to Cold. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9(1), p. 8658. DOI: 10.1038/s41598-019-45136-9.
12. Francelin C., Veneziani L.P., Farias A.D.S. et al. Neurotransmitters Modulate Intra-thymic T-cell Development. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, 668067. DOI: 10.3389/fcell.2021.668067.
13. Goncharova N., Chigarova O., Oganyan T. Age-related and individual features of the HPA axis stress responsiveness under constant light in nonhuman primates. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, vol. 13, 1051882. DOI: 10.3389/fendo.2022.1051882.
14. Laukova M., Vargovic P., Vlcek M. et al. Catecholamine production is differently regulated in splenic T- and B-cells following stress exposure. *Immunobiology*, 2013, vol. 218(5), pp. 780–789. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.08.279.
15. Lifantseva N.V., Koneeva T.O., Voronezhskaya E.E., Melnikova V.I. Expression of components of the serotonergic system in the developing rat thymus. *Dokl Biochem Biophys.*, 2017, vol. 477(1), pp. 401–404. DOI: 10.1134/S160767291700151.

16. Mancio J., Leal C., Ferreira M. et al. Does the association of prostate cancer with night-shift work differ according to rotating vs. fixed schedule? A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2018, no. 36, pp. 337–344. DOI: 10.1038/s41391-018-0040-2.
17. Mizutani H., Tamagawa-Mineoka R., Yasuie R. et al. Effects of constant light exposure on allergic and irritant contact dermatitis in mice reared under constant light conditions. *Exp Dermatol.*, 2021, vol. 30(5), pp. 739–744. DOI: 10.1111/exd.14308.
18. Odinokov D., Hamblin M.R. Aging of lymphoid organs: Can photobiomodulation re-verse age-associated thymic involution via stimulation of extrapineal melatonin synthesis and bone marrow stem cells? *J Biophotonics*, 2018, vol. 11(8), e201700282. DOI: 10.1002/jbio.201700282.
19. Quagliano D., Capri M., Zecca L. et al. The effect on rat thymocytes of the simultaneous in vivo exposure to 50-Hz electric and magnetic field and to continuous light. *Scientific World Journal*, 2004, vol. 4(2), pp. 91–99. DOI: 10.1100/tsw.2004.183.
20. Ribatti D., Crivellato E. The role of mast cell in tissue morphogenesis. Thymus, duode-num, and mammary gland as examples. *Exp Cell Res.*, 2016, vol. 341(1), pp. 105–109. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.11.022.
21. Ribatti D. Hans Selye and his studies on the role of mast cells in calciphylaxis and calcergy. *Inflamm Res.*, 2019, vol. 68(2), pp. 177–180. DOI: 10.1007/s00011-018-1199-7.
22. Semenenko S.B., Karatieieva S.Y., Bakun O.V. et al. Peculiarities of the functioning circadian organization the ion-regulating function of kidney under the condition of pineal gland hyperfunction of the influence nitrogen monoxide synthesis blockade. *Wiad Lek.*, 2019, vol. 72(2), pp. 234–238.
23. Suzuki K., Kitami A., Okada M. et al. Evaluation of age-related thymic changes using computed tomography images: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2022, vol. 101(32), e29950. DOI: 10.1097/MD.00000000000029950.
24. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis.*, 2019, vol. 10(4), p. 317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7.
25. Zhang X., Wang X., Yin H. et al. Functional Inactivation of Mast Cells Enhances Subcutaneous Adipose Tissue Browning in Mice. *Cell Rep.*, 2019, vol. 28(3), pp. 792–803.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.044.

ELENA M. LUZIKOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nema76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>).

VALENTINA E. SERGEEVA – Doctor of Biological, Professor, Department of Medical Biology with a Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (valentina-sergeeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>).

NATALIA E. GIMALDINOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nema76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2475-3392>).

Формат цитирования: Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Гималдинова Н.Е. Исследование влияния светового режима и мелатонина на интенсивность инволюции тимуса крыс, опосредованную серотонинсодержащими тучными клетками [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 2. – С. 60–72. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-60-72.

DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-73-84

УДК 599.323.4-114.76-055.1:549.232
ББК Е623.362.423.2*737.13-641.9:Г126.2

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА МОРФОЛОГИЮ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС-САМЦОВ

Ключевые слова: надпочечники, селен, кортизол, тучные клетки, морфометрия, иммуногистохимия.

Актуальность исследования и научная новизна. Селен является важным микроэлементом, регулирующим работу репродуктивной, эндокринной и иммунной систем. Он обладает антиоксидантным и антиканцерогенным действием, защищает клетки и их мембраны от воздействия свободных радикалов. Употребление селена приводит к усилению защитно-приспособительных реакций организма. Надпочечники первыми реагируют на различные воздействия путем повышенного синтеза катехоламинов при остром стрессе и кортикостероидов – при хроническом.

Целью данного исследования явилось изучение структуры интактных надпочечников и реакции надпочечников на курсовое введение селена.

Материалы и методы. В работе исследованы масса тела крыс и надпочечников, уровень кортизола в крови, совокупный морфометрический показатель, проведены компьютерная морфометрия срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и толуидиновым синим по Унна, иммуногистохимическое исследование надпочечников интактных крыс и крыс после введения селена в течение 1 месяца. Проведен корреляционный анализ.

Результаты. Выявлено, что прием селена не влияет на массу тела крыс и надпочечников и уровень кортизола в крови. Происходят снижение совокупного морфометрического показателя через 1 и 2 месяца после прекращения приема селена и уменьшение площади мозгового вещества преимущественно через 1 месяц. Ширина коркового вещества превышает аналогичный показатель интактных крыс через 1 месяц за счет клубочковой зоны и становится меньше через 3 месяца. Количество тучных клеток достоверно не увеличивается, но повышается процентное содержание дегранулированных клеток через 1 месяц после окончания приема селена. Через 3 месяца этот показатель приближается к уровню интактных крыс.

Выводы. Выявлено, что на фоне приема селена происходит морфофункциональная перестройка надпочечников, которая выражается в изменении толщины коркового, площади мозгового вещества, совокупного морфометрического показателя, пролиферативной активности тканей надпочечников и повышении количества дегранулированных тучных клеток.

Введение. Селен – микроэлемент, входящий в состав ферментов, играющих важную роль в работе репродуктивной, эндокринной, иммунной систем, метаболизме, клеточном гомеостазе и канцерогенезе [14]. Он защищает клетки и их мембраны от вредных воздействий, способствует нормальному энергетическому обмену [7]. Селен обладает мощным антиоксидантным действием [2] и оказывает антиканцерогенный эффект в отношении злокачественных заболеваний различной локализации [14]. Он защищает клетки от свободных радикалов, усиливает клеточный и гуморальный иммунные ответы за счет увеличения уровня лейкоцитов в периферической крови, образования антител, контролирующего рост различного рода опухолей, стимуляции активности естественных киллеров, повышения продукции интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2), стимуляции фагоцитарной функции лейкоцитов и повышения реакции лимфоцитов на различные митогены [7, 10]. Уровень селена в крови коррелирует с продолжительностью жизни и функциональной активностью NK-клеток [4].

Одной из причин возникновения любого патологического процесса в организме является окислительный стресс, вызванный резким ростом свободных

радикалов. Многие патологические процессы в организме приводят к развитию хронического стресса. Известно, что надпочечники являются маркером стресса и регулятором адаптивно-приспособительных реакций [6].

Прием селенита натрия может специфически вызвать снижение секреции катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников за счет подавления притока Ca^{2+} [22]. Было выявлено, что прием селена в дозе 200 мкг/сут. эффективно восстанавливает функцию коры надпочечников после приема глюкокортикоидов [5]. Применение препарата «Е-селен» приводит к уменьшению действия стресса и повышает уровень адаптивных резервов организма [12]. Экспериментально доказано, что употребление продуктов питания с низким содержанием селена вызывает окислительный стресс в тканях надпочечников и приводит к воспалению по пути miR-30d-R_1/TLR4, связанному со снижением антиоксидантной способности [16], и заметному уменьшению выработки стероидных гормонов [15]. В то же время кормление крыс-альбиносов диетой с дефицитом селена в течение 75 дней приводило к повышению уровня глюкокортикоидов в плазме и надпочечниках. Последующее добавление в рацион селена в течение 30 дней привело к восстановлению уровней глюкокортикоидов в плазме и надпочечниках [17]. Выявлено, что высокий уровень кортизола может указывать на дефицит селена [9].

В настоящее время многие люди стараются добавлять в пищу микроэлементы и витамины с целью предупреждения различных заболеваний. Чаще всего их принимают в основном курсами по 1 месяцу в средних профилактических дозах. Суточная потребность в селене для человека составляет от 40 до 400 мкг/сут., в среднем – 50–100 мкг/сут. [18, 19, 23]. Однако дозы селена, необходимые для животных, отличаются от таковых у человека. В литературе встречаются разные показатели: дозы селена варьируют от 40 мкг/кг до 1,5 мг/кг массы тела в сутки, что адекватно для половозрелых крыс с точки зрения уровня их метаболизма [4, 8, 22]. С учетом длительности приема селена в течение месяца, исходной массы животных и их количества в клетках, а также согласно данным литературы нами была выбрана профилактическая доза селена 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки, что исключает развитие селеноза у крыс.

Цель исследования – оценить изменения в морфологии надпочечников крыс-самцов после введения селена в дозе 20 мкг/кг массы в сутки в течение 1 месяца.

Материалы и методы. Работа выполнена на 45 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 2 месяцев на начало эксперимента и с исходной массой 120–150 г. Условия содержания и обращение с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которых используют для научных целей» (2010/63/EU). Крысы были разделены на две группы. Первая (контрольная) – интактная ($n = 21$). Вторая (опытная) – самцы с питьевым введением селена в дозе 20 мкг/кг массы тела в сутки в течение месяца ($n = 24$). Забой животных с забором надпочечников и крови проводился через 1, 2 и 3 месяца после окончания приема селена путем цервикальной декапитации с применением телазола из расчета 15 мг/кг внутримышечно. Для исключения возрастных изменений надпочечников крыс опытная группа сравнивалась с интактными животными соответствующего возраста.

Измерение массы тела крыс и массы надпочечников производили с помощью весов порционных SW-02 и весов электронных лабораторных серии «Эва» Ска-120В.

Проводили окраску гематоксилином и эозином с последующей морфометрией коркового и мозгового вещества надпочечников. Надпочечники фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч, после чего промывали их под проточной водой. Затем с помощью тканевого гистопроцессора Leica ASP 200 выполняли стандартную проводку, органы заливали в парафин и готовили парафиновые блоки. Из парафиновых блоков были получены парафиновые срезы органа толщиной 4 мкм, которые наносили на отрицательно заряженные стекла Mentzel Glasses super frost. С целью депарафинизации срезы последовательно обрабатывались в ксилоле в течение 4-5 мин и спиртах (по 2-3 мин) и промывались в дистиллированной воде. Окраска ядер гематоксилином проводилась в течение 5 мин, дифференцировку проводили 1%-ным солянокислым спиртом в течение 2 с, после чего срезы промывались в дистиллированной воде и подвергались окрашиванию в 1%-ном растворе эозина (2 мин). Промытые в дистиллированной воде срезы последовательно обрабатывались в спиртах и ксилоле и заключались в бальзам.

Уровень кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе «ChemWell Combo» с помощью иммуноферментного анализа, набор ООО «Хема» (Россия).

Для оценки морфофункционального состояния надпочечников рассчитывали совокупный морфометрический показатель (СМП), который равен произведению относительной массы надпочечников и относительного уровня кортизола крови. Относительная масса надпочечников считалась по формуле: масса надпочечника крысы, деленная на массу тела крысы, умноженная на 100 г. Относительный уровень кортизола представляет собой уровень кортизола крови в пересчете на 100 г массы тела животного [1, 13].

Для качественной и количественной характеристики тучных клеток надпочечников окрашивали срезы полихромным толуидиновым синим по Унна. По степени дегрануляции среди тучных клеток выделяют следующие группы: недегранулированные клетки – гранулы плотно расположены в цитоплазме, ядро не визуализируется; слабо дегранулированные – гранулы не выходят за пределы клеточной мембраны, ядро хорошо просматривается; умеренно дегранулированные – гранулы частично выходят за пределы неповрежденной цитоплазматической мембраны, ядро не визуализируется; сильно дегранулированные – полностью дегранулированные тучные клетки с разорванной цитоплазматической мембраной. Общее количество и различные формы тучных клеток по степени дегрануляции подсчитывали в исследуемых тканях в каждом препарате при увеличении в 400 раз в десяти полях зрения. Высчитывали индекс дегрануляции (ИД) по формуле

$$\text{ИД} = (A \times 0 + B \times 1 + V \times 2 + G \times 3) / n,$$

где А – недегранулированные клетки; В – слабо дегранулированные; С – умеренно дегранулированные; Г – сильно дегранулированные клетки; n – суммарное количество тучных клеток [3].

В качестве статистической величины использовали частоту встречаемости отдельных форм тучных клеток в процентах от их общего количества.

Иммуногистохимическое исследование надпочечников проводили с использованием моноклональных и поликлональных антител: к кластеру дифференцировки естественных NK-киллеров – CD2 (Leika, Великобритания); к белку p53

для идентификации апоптотически измененных клеток (Leika, Великобритания); к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 для идентификации клеток, находящихся в митотической, G1-, S- и G2-фазах клеточного цикла (Dako, Дания); к виментину – белку мезенхимального происхождения (Leika, Великобритания) – для оценки уровня фиброгенеза. Материал для исследования фиксировали 10% нейтральным формалином в течение суток, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, далее их наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°C в течение 18 ч. Восстановление антигенной активности осуществлялось в цитратном буфере pH 6,0 в автоклаве при температуре 96°C в течение получаса с последующим остыванием в течение 90 мин. Для выявления иммуногистохимических реакций в работе применялась система визуализации Leica ChromoPlex™ 1 Dual Detection for BOND. С целью внутреннего контроля реакции использовали неиммунизированную кроличью сыворотку. Результаты реакций оценивали с применением микроскопа МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Результаты оценивали путем подсчета позитивно окрашенных клеток в 10 полях зрения при увеличении 400х, затем их отображали в процентах и единицах в поле зрения.

Проводили компьютерную морфометрию с применением лицензионной программы «Микро-Анализ» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили по *t*-критерию Стьюдента, данные представляли в виде средней арифметической величины (*M*) и ее средней ошибки (*m*). Корреляционный анализ проводился по непараметрическому критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента было выявлено, что прием селена не влияет на массу крыс, массу надпочечников и уровень кортизола в крови (табл. 1).

Таблица 1

Масса крысы, надпочечников, уровень кортизола и СМП у интактных крыс и у крыс после введения селена

Группы животных	Срок, месяцев	Масса крысы, г	Масса надпочечников, мг	Кортизол, нмоль/л	СМП
Интактные	1	297,6±18,73	15,56±1,07	66,64±15,05	186,88±24,65
	2	245,8±14,56	15,69±0,25	66,10±10,1	245,2±24,2
	3	306,5±7,5	15,42±0,83	69,38±14,37	125,23±19,1
После курсового приема селена	1	269,16±31,37	13,9±0,97	54,92±7,67	98,55±17*
	2	267±17,97	15,07±0,78	53,45±6,15	137,49±18,04*
	3	249,8±13,73	13,58±0,73	52,25±8,57	110,47±21,44

Примечание: * $p < 0,01$ – значимость различий показателей у опытных и контрольных крыс.

По данным литературы, прирост массы животных при приеме селена возможен только при использовании его в комплексе с витаминами [11]. Изолированное введение селена не вызывает увеличения массы тела [11]. Наши результаты согласуются с литературными.

Введение селена привело к достоверному снижению СМП через 1 и 2 месяца после окончания его приема. СМП является более чувствительным для определения активности функционирования надпочечников, чем определение абсолютного уровня кортизола. В нашем эксперименте этот показатель указывает на снижение функционирования надпочечников на данных сроках исследования. Возвращение показателя к норме скорее всего связано с периодом полувыведения селена из организма (около 50–60 сут.) [18].

При обработке срезов гематоксилином и эозином в обеих группах в надпочечниках хорошо различимы мозговое и корковое вещества. В последнем отчетливо видны три зоны: клубочковая, пучковая и сетчатая. Однако в группе с селеном отмечается некоторая стертость границ между зонами коркового вещества на всех сроках исследования.

Клубочковая зона у крыс из группы с селеном шире, чем в контроле, рыхлая. Эндокриноциты клубочковой зоны светлее, более крупные, имеют включения в цитоплазме (рис. 1). Пучковая зона более многоклеточна, клетки мелкие, практически не содержат включений в цитоплазме. Клетки сетчатой зоны не отличаются от клеток intactных животных. Мозговое вещество занимает меньшую площадь на срезах у опытной группы крыс практически на всех сроках исследования по сравнению с аналогичным показателем в контрольной (табл. 2). При этом максимально она уменьшена в 1,47 раза ($p < 0,001$) через 1 месяц после курсового введения селена.

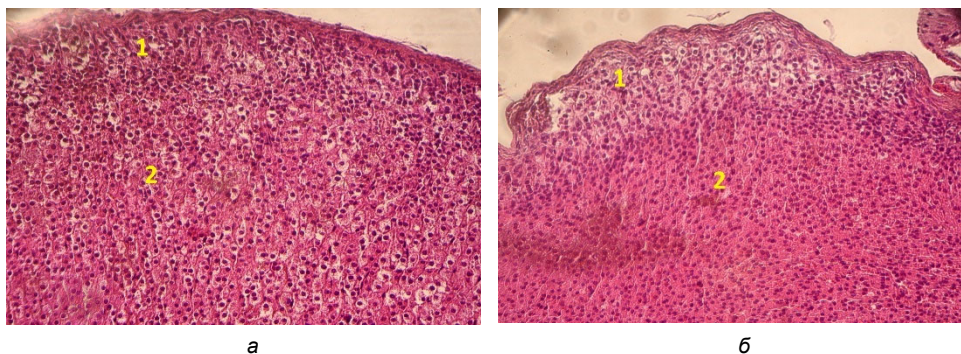


Рис. 1. Надпочечник intactных крыс (а) и крыс через 1 месяц после окончания приема селена (б): 1 – клубочковая зона; 2 – пучковая зона. Окраска гематоксилином и эозином, Микромед 3 Люм. Ув. $\times 400$

Таблица 2

Площадь мозгового вещества и ширина зон коркового вещества надпочечников у intactных крыс и у крыс после введения селена

Группа животных	Срок, месяцев	Ширина коры надпочечников, мкм $M \pm m$	Ширина клубочковой зоны, мкм $M \pm m$	Ширина пучковой зоны, мкм $M \pm m$	Ширина сетчатой зоны, мкм $M \pm m$	Площадь мозгового вещества, мкм ² $\times 10^3$ $M \pm m$
Intactные	1	814,81 \pm 29,31	187,28 \pm 17,58	414,79 \pm 26,8	184 \pm 11,1	2053,05 \pm 154,4
	2	921,9 \pm 34,2	169,1 \pm 19,1	454,4 \pm 35,9	197,4 \pm 19	1586,99 \pm 122,3
	3	1013,3 \pm 33	296,9 \pm 33,2	643,5 \pm 80,5	241,9 \pm 35,6	1271,19 \pm 104,92
После курсового приема селена	1	987,7\pm38,7*	358,8\pm28,4*	432 \pm 39,9	223,9 \pm 22,5	1391,25\pm116,32*
	2	979,4 \pm 47,1	285,9\pm20,9*	532,7 \pm 25,9	264,1 \pm 31,5	1603,67 \pm 127,62
	3	921,66\pm23,9 *	237,8 \pm 28,4	517,34 \pm 31,4	235,74 \pm 25,8	1318,28 \pm 53,49

Примечание: * $p < 0,01$ – значимость различий показателей у опытных и контрольных крыс.

Ширина коркового вещества надпочечников при приеме селена достоверно превышает таковую у intactных животных через 1 месяц в 1,21 раза ($p < 0,002$), через 2 месяца – не отличается от аналога в intactной группе, а через 3 месяца – меньше показателя intactной группы в 1,2 раза ($p < 0,007$).

Ширина клубочковой зоны коркового вещества надпочечников у животных с введением селена через 1 месяц больше почти в 2 раза ($p < 0,001$), через 2 месяца – в 1,69 раза ($p < 0,003$), через 3 месяца – не отличается от таковой у интактных. Ширина пучковой и сетчатой зон достоверно не отличается от таковой в интактной группе ни на одном сроке.

Через 1 месяц после окончания приема селена наблюдаются уменьшение площади мозгового вещества и увеличение ширины коркового вещества преимущественно за счет клубочковой зоны. Через 3 месяца после окончания приема селена наблюдается уменьшение ширины коркового вещества. По данным литературы, прием селена снижает уровень альдостерона в сыворотке крови, что связано с улучшением окислительного баланса [21]. Возможно, увеличение ширины клубочковой зоны через 1 и 2 месяца происходит за счет нарушения выделения гормона из клеток и скопления его во включениях или накопления в клетках липидов. Появление в этой зоне светлых и крупных эндокриноцитов с включениями в цитоплазме может указывать на снижение секреции гормона.

Корреляционный анализ в группе интактных животных выявил положительную корреляционную связь между шириной коркового вещества и уровнем кортизола ($r = 0,35$, $p < 0,049$), между шириной коркового вещества и СМП ($r = 0,37$, $p < 0,038$) через 2 месяца. Также выявлена сильная положительная корреляционная связь между СМП и уровнем кортизола: через 1 месяц ($r = 0,96$, $p < 0,0001$), через 2 месяца ($r = 0,99$, $p < 0,0001$) и через 3 месяца ($r = 0,88$, $p < 0,0003$).

В группе крыс, принимавших селен, была выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем СМП и шириной корковой зоны через 1 месяц после введения селена ($r = -0,31$, $p < 0,048$), но через 3 месяца наблюдалась положительная корреляционная связь ($r = 0,38$, $p < 0,046$) между СМП и шириной пучковой зоны и отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и шириной пучковой зоны ($r = -0,65$, $p < 0,0006$). Также выявлена положительная корреляционная связь между СМП и уровнем кортизола через 1 месяц ($r = 0,65$, $p < 0,009$) и через 2 месяца ($r = 0,98$, $p < 0,005$) после окончания приема селена. Таким образом, это указывает на прямую взаимосвязь приема селена с синтезом кортизола надпочечниками и шириной коркового вещества.

Окраска срезов надпочечников полихромным толуидиновым синим по Унна позволяет выявить тучные клетки в капсуле органа. У интактных животных по степени дегрануляции преобладают умеренно дегранулированные и сильно дегранулированные клетки, составляя 33,6% и 34,5% соответственно (рис. 2). ИД у этой группы крыс равняется 1,15.

Через 1 месяц после введения селена доля дегранулированных тучных клеток увеличивается, преобладают умеренно дегранулированные и сильно дегранулированные клетки, составляя 41,8% и 51,1% соответственно. Повышается индекс дегрануляции до 2,29.

Через 2 месяца после окончания приема селена преобладают недегранулированные – 52,9%, а сильно дегранулированные клетки составляют лишь 29,4%. ИД при этом равен 2,23.

Через 3 месяца вновь преобладают умеренно дегранулированные и сильно дегранулированные клетки – 34% и 38,3% соответственно. ИД при этом практически возвращается к значению интактных – 1,44. Количество тучных клеток достоверно не изменяется на всех сроках исследования.

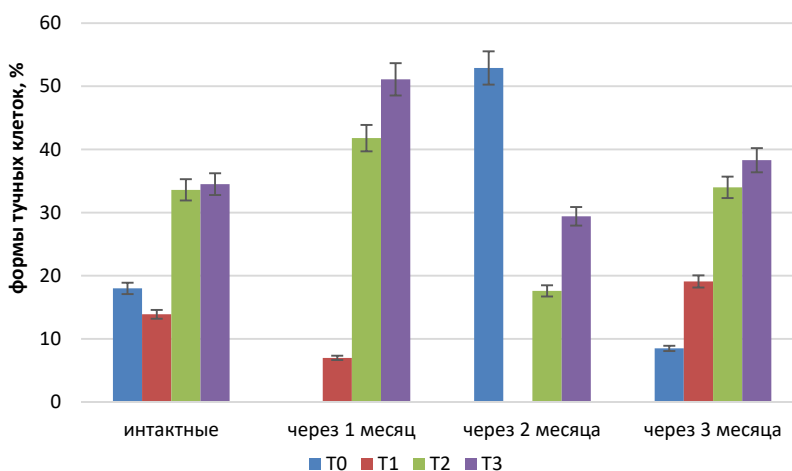


Рис. 2. Динамика распределения тучных клеток по степени дегрануляции в зависимости от срока исследования

Известно, что селен влияет на дегрануляцию тучных клеток [20], что наблюдается в нашем эксперименте через 1 месяц после окончания его приема – увеличивается количество дегранулированных тучных клеток. Однако по мере снижения концентрации селена в крови повышается число недегранулированных форм. Несмотря на то, что тучные клетки являются клетками быстрого реагирования, идентификация их на поздних сроках исследования позволяет изучить влияние селена на дегрануляцию клеток, а также определить динамику качественного состава тучноклеточной популяции при выведении селена из организма.

Постановка иммуногистохимических реакций позволила определить клеточный состав надпочечников и показала, что клетки паренхимы коркового вещества дают положительную реакцию к антигену зрелых мезенхимальных клеток, прежде всего фибробластов – виментину, пролиферативной активности – Ki67, активности апоптоза – p53, и выявляются естественные NK-киллеры CD2.

Имуногистохимическое исследование надпочечников через 1 месяц после окончания приема селена выявляет повышение числа Ki67-экспрессируемых клеток в 1,51 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с аналогом у интактных животных. Через 2 месяца происходит их уменьшение в 2,96 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с таковыми у интактных и в 7 раз ($p < 0,0001$) по сравнению с таковыми в предыдущий срок исследования. Через 3 месяца, наоборот, наблюдается увеличение числа Ki67⁺-клеток по сравнению с аналогом у интактных в 1,68 раза ($p < 0,019$), а по сравнению с таковыми в предыдущий срок – в 2,47 раза ($p < 0,0004$). Динамика Ki67-позитивных клеток указывает на положительное действие приема селена на пролиферацию в надпочечниках.

Число виментин содержащих структур через 1 месяц после окончания приема селена меньше такового в интактной группе в 1,23 раза ($p < 0,0004$), через 2 месяца превышает в 3,77 раза ($p < 0,0001$) показатель интактных и не отличается от аналога в предыдущий срок исследования. Через 3 месяца количество виментин содержащих структур увеличивается в 3,8 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с таковым у интактных животных и в 1,54 раза ($p < 0,0002$) по сравнению с таковым в предыдущий срок (рис. 3). Возможно, подобные

изменения объясняются тем, что прием селена отрицательно воздействует на процессы фиброгенеза в надпочечниках. Увеличение числа виментин положительных структур через 2 и 3 месяца, вероятно, связано с элиминацией микроэлемента из организма крыс.

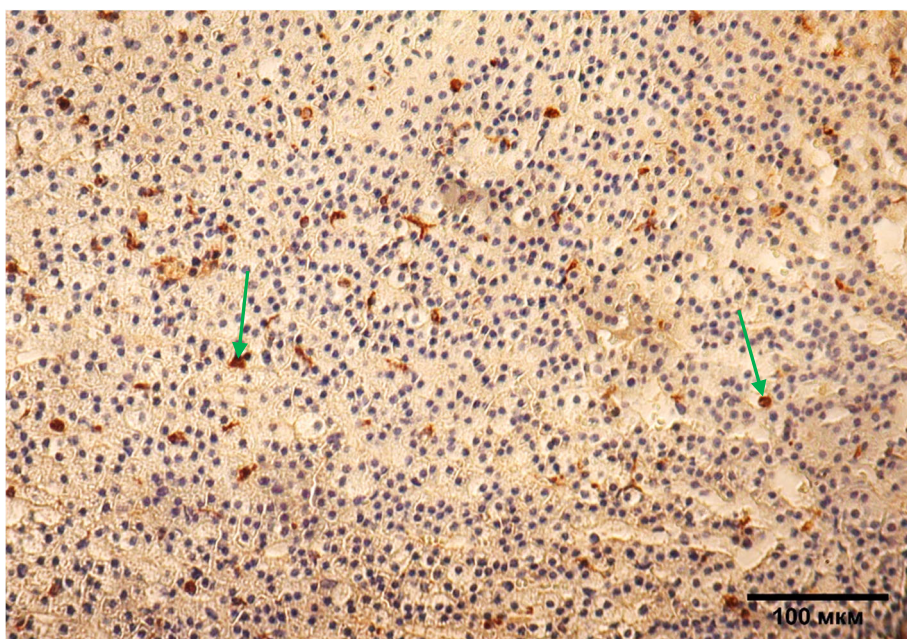


Рис. 3. Надпочечник. Через 3 месяца после окончания курсового приема селена. Экспрессия на виментин в корковом веществе надпочечника (указаны стрелками). Иммуногистохимическая реакция на виментин. Микромед 3 Люм. Ув. $\times 400$

Количество CD2⁺-клеток через 1 месяц не отличается от такового у интактных животных, через 2 месяца в 2 раза ($p < 0,003$) превышает уровень аналога у интактных и в 2 раза ($p < 0,0001$) меньше числа CD2⁺-клеток в предыдущий срок исследования. Через 3 месяца наблюдается увеличение CD2⁺-клеток в 3,56 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с таковыми у интактных крыс и в 1,91 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с аналогичным показателем в предыдущий срок. Изменения указывают на отсроченное влияние приема селена на продолжительность жизни NK-киллеров.

Количество p53 позитивных клеток не менялось через 1, 2 и 3 месяца после окончания приема селена.

Данная динамика иммуногистохимической картины, по нашему мнению, связана с воздействием селена: положительным на пролиферативные процессы, функциональную активность и продолжительность жизни NK-клеток [4], отрицательным влиянием на развитие соединительнотканых элементов и отсутствием воздействия селена на апоптоз клеток надпочечников.

Выводы. Таким образом, нами выявлено, что прием селена в течение 1 месяца приводит к морфофункциональным изменениям надпочечников. Это выражается в снижении совокупного морфометрического показателя, изменении ширины коркового и площади мозгового вещества надпочечников, качественного

состава популяции тучных клеток и иммуногистохимической картины надпочечников, что, вероятно, связано с увеличением адаптивно-приспособительных реакций на фоне приема селена. Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь приема селена с синтезом кортизола надпочечниками и шириной коркового вещества. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что прием препаратов селена не оказывает отрицательного действия на морфологию надпочечников. Это исследование подтверждает результаты трудов других авторов о благоприятном влиянии селена на надпочечники [5, 12, 17]. Так как любое отрицательное воздействие на организм вызывает развитие стресс-реакции, прием препаратов селена в профилактической дозе может быть рекомендован при многих патологиях.

Литература

1. Абдуллаходжаева М.С., Дон А.И., Исраилов Р.И. Состояние надпочечников при постнатально приобретенном иммунодефиците у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. 2000. № 1. С. 1–3.
2. Варламова Е.Г. Роль селена и селенопротеинов млекопитающих в регуляции процессов, связанных с раком простаты и функциональными нарушениями яичка // Успехи современной биологии. 2018. № 5. С. 451–461.
3. Линднер Д.П., Поберин И.А., Розкин М.Я., Ефимов В.С. Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Архив патологии. 1980. № 6. С. 60–64.
4. Механизмы действия модифицированной наночастицами селена минеральной воды «Красноармейский новый» / А.В. Абрамцова, Г.В. Саагрян, Л.А. Пигунова и др. // Курортная медицина. 2016. № 1. С. 26–34.
5. Опыт применения селена для восстановления функции коры надпочечников у больных, длительно получающих кортикостероиды / Ю.Г. Войцеховская, Г.А. Орликов, Н. Воскресенская и др. // Терапевтический архив. 2013. Т. 85(10). С. 76–78.
6. Полина Ю.В., Наумова Л.И., Шишкина Т.А., Родзаевская Е.Б. Морфофункциональные изменения в надпочечниках крыс в условиях экспериментальной модели иммобилизационного стресса // FORCIPE. 2021. Т. 3(2). С. 32–35.
7. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14(1). С. 5–24.
8. Синдирева А.В., Майданюк Г.А., Голубкина Н.А. Влияние селена на содержание микроэлементов в печени крыс линии Wistar // Вестник Нижневартковского государственного университета. 2018. № 3. С. 103–109.
9. Состояние гипофизарно-тиреоидно-кортикальной системы и морфологической картины щитовидной железы у акклиматизируемых белых немецких улучшенных коз, как диагностические показатели гипомикроэлементоза / П.А. Полковниченко, А.П. Полковниченко, В.И. Воробьев и др. // Ветеринарный врач. 2020. № 1. С. 63–67.
10. Территориальное распределение микроэлемента селена в центральном Тянь-Шане и мониторинг иммунитета / К.А. Собуров, А.А. Вишневецкий, Н.Б. Тюмонбаева и др. // Медицина Кыргызстана. 2015. № 3. С. 39–43.
11. Ушаков С.С., Шманай В.В., Белявский В.Н. Влияние различных препаратов селена на физиологический статус крыс // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. № 4. С. 23–25.
12. Федотов Д.Н., Кучинский М.П. Гистохимические аспекты распределения концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечнике и коррекция в нем морфологических перестроек у цыплят-бройлеров при применении селеносодержащего препарата // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. 2016. Т. 52, № 1. С. 95–99.
13. Чумаченко П.А. О совокупном морфометрическом показателе щитовидной железы // Архив патологии. 1980. № 8. С. 84–85.
14. Шестакова Т.П. Использование селена в медицинской практике (обзор литературы) // Российский медицинский журнал. 2017. № 22. С. 1654–1659.
15. Chanoine J.P., Compagnone N.A., Wong A.C., Mellon S.H. Modulation of steroidogenesis by selenium in a novel adrenal cell line developed using targeted tumorigenesis. *Biofactors*, 2001, vol. 14(1–4), pp. 229–238. DOI: 10.1002/biof.5520140129.

16. Kaixin Z., Xuedie G., Jing L et al. Selenium-deficient diet induces inflammatory response in the pig adrenal glands by activating TLR4/NF- κ B pathway via miR-30d-R_1. *Metallomics*, 2021, vol. 13(7):mfab037. DOI: 10.1093/mtomcs/mfab037.
17. Kukreja R., Khan A. Effect of experimental selenium deficiency and its supplementation on lymphoid organs. *Indian J Exp Biol*, 1997, vol. 35(9), pp. 952–956.
18. Minich W.B. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochemistry*, 2022, vol. 87, pp. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297922140139>.
19. Rayman M.P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*, 2020, vol. 19(1), pp. 9–14. DOI: 10.1007/s42000-019-00125-5.
20. Safaralizadeh R., Nourizadeh M., Zare A. et al. Influence of selenium on mast cell mediator release. *Biol Trace Elem Res*, 2013, vol. 154(2), pp. 299–303. DOI: 10.1007/s12011-013-9712-x.
21. Sobrino P., Ojeda M.L., Nogales F. et al. Binge drinking affects kidney function, osmotic balance, aldosterone levels, and arterial pressure in adolescent rats: the potential hypotensive effect of selenium mediated by improvements in oxidative balance. *Hypertens Res*, 2019, vol. 42(10), pp. 1495–1506. DOI: 10.1038/s41440-019-0265-z.
22. Uezono Y., Toyohira Y., Yanagihara N. et al. Inhibition by selenium compounds of catecholamine secretion due to inhibition of Ca²⁺ influx in cultured bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Sci*, 2006, vol. 101(3), pp. 223–229. DOI: 10.1254/jphs.fp0060204.
23. Winkel L.H., Johnson C.A., Lenz M. et al. Environmental selenium research: from microscopic processes to global understanding. *Environ Sci Technol*, 2012, vol. 46(2), pp. 571–579. DOI: 10.1021/es203434d.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

Natalia Yu. TIMOFEEVA

THE EFFECT OF SELENIUM ON THE MORPHOLOGY OF THE ADRENAL GLANDS IN MALE RATS

Key words: adrenal glands, selenium, cortisol, mast cells, morphometry, immunohistochemistry.

The relevance of the research and its scientific novelty. Selenium is an important trace element that regulates the functioning of the reproductive, endocrine and immune systems. It has an antioxidant and anti-carcinogenic effect, protects cells and their membranes from the effects of free radicals. The use of selenium leads to an increase in the adaptive-adaptive reactions of the body. The adrenal glands are the first to react to various effects by increased synthesis of catecholamines in acute stress and corticosteroids in chronic stress.

The purpose of this research was to study the structure of intact adrenal glands and the reaction of the adrenal glands to the course administration of selenium.

Materials and methods. The study examined the body weight of rats and adrenal glands, the level of cortisol in the blood, the cumulative morphometric index; the study included computer morphometry of sections stained with hematoxylin and eosin and toluidine blue by Unna, immunohistochemical examination of the adrenal glands in intact rats and rats after selenium administration during 1 month. A correlation analysis was carried out.

Results. Selenium intake was found not to affect the body weight of rats and adrenal glands and the cortisol level in the blood. There is a decrease in the cumulative morphometric index in 1 and 2 months after discontinuation of selenium intake and a decrease in the area of the medulla mainly in 1 month. The width of the cortical substance exceeds the same indicator of intact rats in 1 month due to the glomerular zone and becomes smaller in 3 months. The number of mast cells does not significantly increase, but the percentage of degranulated cells increases 1 month after discontinuation of selenium intake. In 3 months, this indicator approaches the level of intact rats.

Conclusions. It was revealed that against the background of selenium intake, morphofunctional restructuring of the adrenal glands occurs, which is expressed in a change in the thickness of the cortical substance, the area of the medullary substance, the total morphometric index, the proliferative activity of the adrenal tissues and an increase in the number of degranulated mast cells.

References

1. Abdullakhodzhaeva M.S., Don A.I., Israilov R.I. *Sostoyanie nadpochechnikov pri postnatal'no priobretennoy immunodefitsite u detei* [The state of the adrenal glands in postnatally acquired immunodeficiency in children]. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny*, 2000, vol., pp. 1–3.
2. Varlamova E.G. *Ro' selena i selenoproteinov mlekoopitayushchikh v regulyatsii protsessov, svyazannykh s rakom prostaty i funktsional'nymi narusheniyami yaichka* [The role of selenium and selenocysteine-containing proteins in mammals in the regulation of processes associated with prostate cancer and functional testicular disorders]. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2018, vol. 5, pp. 451–461.
3. Lindner D.P., Poberin I.A., Rozkin M.Ya., Efimov V.S. *Morfometricheskii analiz populyatsii tuchnykh kletok* [Morphometric analysis of the mast cell population]. *Arkhiv patologii*, 1980, vol. 6, pp. 60–64.
4. Abramtsova A.V., Sagradyan G.V., Piguonova L.A. et al. *Mekhanizmy deistviya modifitsirovannoi nanochastitsami selena mineral'noi vody «Krasnoarmeiskii novyi»* [Action mechanisms of mineral water "Krasnoarmeyskiy new" modified by selenium nanoparticles]. *Kurortnaya meditsina*, 2016, vol. 1, pp. 26–34.
5. Voitsekhovskaia Iu.G., Orlikov G.A., Voskresenskaia N. et al. *Opyt primeneniya selena dlya vosstanovleniya funktsii kory nadpochechnikov u bol'nykh, dlitel'no poluchayushchikh kortikosteroidy* [Experience with selenium used to recover adrenocortical function in patients taking glucocorticosteroids long]. *Ter Arkh.* 2013, vol. 85(10), pp. 76–78.
6. Polina Yu.V., Naumova L.I., Shishkina T.A., Rodzaevskaya E.B. *Morfofunktsional'nye izmeneniya v nadpochechnikakh krysa v usloviyakh eksperimental'noi modeli immobilizatsionnogo stressa* [Morphofunctional changes in the adrenal glands of rats under experimental model of immobilization stress]. *FORCIPE*, 2021, vol. 3(2), pp. 32–35.
7. Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. *Metabolizm i mekhanizm toksichnosti selenosoderzhashchikh preparatov, ispol'zuemykh dlya korrektsii defitsita mikroelementa selena* [Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing supplements used for optimizing human selenium status]. *Tonkie khimicheskie tekhnologii*, 2019, vol. 14(1), pp. 5–24.
8. Sindireva A.V., Maidanyuk G.A., Golubkina N.A. *Vliyanie selena na sodержание mikroelementov v pecheni krysa linii Wistar* [Influence of selenium on the content of microelements in the liver of Wistar rats]. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2018, vol. 3, pp. 103–109.
9. Polkovnichenko P.A., Polkovnichenko A.P., Vorob'ev V.I. et al. *Sostoyanie gipofizarno-tireoidno-kortikal'noi sistemy i morfologicheskoi kartiny shchito-vidnoi zhelezy u akklimatiziruemykh belykh nemetskikh uluchshennykh koz, kak diagnosticheskie pokazateli gipomikroelementoza* [The state of the pituitary-thyroid-cortical system and the morphological picture of the thyroid gland in acclimatized white german improved goats as diagnostic indicators of hypomicroelementosis]. *Veterinarnyi vrach*, 2020, vol. 1, pp. 63–67.
10. Soburov K.A., Vishnevskii A.A., Tyumonbaeva N.B. et al. *Territorial'noe raspredelenie mikroelementa selena v tsentral'nom Tyan'-Shane i monitoring immuniteta* [Territorial distribution of the microelement selenium in the central Tien Shan and monitoring of immunity]. *Meditsina Kyrgyzstana*, 2015, vol. 3, pp. 39–43.
11. Ushakov S.S., Shmanai V.V., Belyavskii V.N. *Vliyanie razlichnykh preparatov selena na fiziologicheskii status krysa* [Effect of various selenium supplements on the physiological status of rats]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2007, vol. 4, pp. 23–25.
12. Fedotov D.N., Kuchinskii M.P. *Gistokhimicheskie aspekty raspredeleniya kontsentratsii askorbinovoi kisloty v nadpochechnike i korrektsiya v nem morfologicheskikh perestroek u tsyplyat-broilerov pri primeneniі selenosoderzhashchego preparata* [Histochemical aspects of ascorbic acid concentration distribution in the adrenal gland and correction of its morphological changes in broiler chickens upon application of selenium-containing supplement]. *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya Vitebskaya ordena Znak pocheta gosudarstvennaya akademiya veterinarnoi meditsiny*, 2016, vol. 1(52), pp. 95–99.
13. Chumachenko P.A. *O sovokupnom morfometricheskom pokazatele shchitovidnoj zhelezy* [On the cumulative morphometric index of the thyroid gland]. *Arkhiv patologii*, 1980, vol. 8, pp. 84–85.
14. Shestakova T.P. *Ispol'zovanie selena v meditsinskoй praktike (obzor literatury)* [The use of selenium in medical practice (literature review)]. *Russian Medical Journal*, 2017, vol. 22, pp. 1654–1659.
15. Chanoine J.P., Compagnone N.A., Wong A.C., Mellon S.H. *Modulation of steroidogenesis by selenium in a novel adrenal cell line developed using targeted tumorigenesis*. *Biofactors*, 2001, vol. 14(1–4), pp. 229–238. DOI: 10.1002/biof.5520140129.
16. Kaixin Z., Xuedie G., Jing L. et al. *Selenium-deficient diet induces inflammatory response in the pig adrenal glands by activating TLR4/NF-κB pathway via miR-30d-R_1*. *Metallomics*, 2021, vol. 13(7):mfab037. DOI: 10.1093/mtomcs/mfab037.
17. Kukreja R., Khan A. *Effect of experimental selenium deficiency and its supplementation on lymphoid organs*. *Indian J Exp Biol*, 1997, vol. 35(9), pp. 952–956.
18. Minich W.B. *Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body*. *Biochemistry*, 2022, vol. 87, pp. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297922140139>.

19. Rayman M.P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*, 2020, vol. 19(1), pp. 9–14. DOI: 10.1007/s42000-019-00125-5.
20. Safaralizadeh R., Nourizadeh M., Zare A. et al. Influence of selenium on mast cell mediator release. *Biol Trace Elem Res*, 2013, vol. 154(2), pp. 299–303. DOI: 10.1007/s12011-013-9712-x.
21. Sobrino P., Ojeda M.L., Nogales F. et al. Binge drinking affects kidney function, osmotic balance, aldosterone levels, and arterial pressure in adolescent rats: the potential hypotensive effect of selenium mediated by improvements in oxidative balance. *Hypertens Res*, 2019, vol. 42(10), pp. 1495–1506. DOI: 10.1038/s41440-019-0265-z.
22. Uezono Y., Toyohira Y., Yanagihara N. et al. Inhibition by selenium compounds of catecholamine secretion due to inhibition of Ca²⁺ influx in cultured bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Sci*, 2006, vol. 101(3), pp. 223–229. DOI: 10.1254/jphs.fp0060204.
23. Winkel L.H., Johnson C.A., Lenz M. et al. Environmental selenium research: from microscopic processes to global understanding. *Environ Sci Technol*, 2012, vol. 46(2), pp. 571–579. DOI: 10.1021/es203434d.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю. Влияние селена на морфологию надпочечников крыс-самцов [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 73–84. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-73-84.

А.В. АЛЕКСЕЕВА, Ф.В. ОРЛОВ, И.А. ВЕДЕНЕЕВА, А.В. ГОЛЕНКОВ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

Ключевые слова: делирий, послеоперационный период, когнитивная дисфункция, кардиохирургия.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущими по смертности среди других причин. Всё чаще при их лечении используются интервенционные методы. В послеоперационном периоде нередко осложнения в виде соматогенных психозов, в числе которых послеоперационный делирий.

Цель обзора – изучить распространенность, патофизиологические гипотезы и механизмы возникновения делирия, а также факторы риска и исходы, связанные с развитием данного осложнения в кардиохирургии.

Материалы и методы. Проводился поиск информации в базе данных PubMed по ключевым словам: делирий, послеоперационный период, когнитивная дисфункция, кардиохирургия. Поиск дал в общей сложности 57 результатов. В ходе просмотра названий и аннотаций были отобраны 47 статей для детального рассмотрения.

Результаты. Существует три формы послеоперационного делирия: гиперактивный, гипоактивный, смешанный. Частота развития помрачения сознания после операции на сердце 26–52%, причём доминирует гипоактивная форма. Делирий рассматривается как остро развивающийся, обратимый неспецифический синдром многофакторной этиологии, характеризующийся сочетанным расстройством сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, ритма сон–бодрствование, психомоторными расстройствами с чередованием гипо- и гиперактивности. Факторы, влияющие на возникновение делирия, включают усиление воспалительной реакции, изменение концентрации нейротрансмиттеров (особенно ацетилхолина), электролитные и метаболические и гемодинамические нарушения и наличие генетической предрасположенности. Существует ряд предоперационных, интраоперационных и послеоперационных факторов риска развития делирия у пациентов кардиохирургического профиля. Делирий после операции на сердце связан с такими неблагоприятными исходами, как повышенная смертность, риск инсульта, развитие сепсиса, более частые повторные госпитализации и сохраняющиеся выраженные когнитивные нарушения в течение 1 года после операции. Дифференциальную диагностику проводят с депрессией, деменцией, психогенными психозами и органическими поражениями центральной нервной системы. Лечение делирия направлено на устранение основной причины, включает поддерживающую терапию, коррекцию ажитации, устранение водно-электролитных нарушений и ликвидацию провоцирующих факторов (исключение причинного лекарственного препарата), восполнение дефицита питательных веществ, витаминов В12 или В1 (тиамина) с обеспечением адекватного режима питания и приема жидкости.

Выводы. С учетом, что делирий – опасное состояние, развивающееся в послеоперационном периоде, важность представляют следующие основные положения: 1) устранять корригируемые факторы риска в каждом из периодов операционного вмешательства в амбулаторных и стационарных условиях; 2) проводить медикаментозную профилактику и, при необходимости, терапию делирия; 3) повышать настороженность в отношении возникновения у пациентов в послеоперационном периоде эпизодов помрачения сознания; 4) проводить скрининг у больных в возрасте старше 65 лет с оценкой основных факторов риска развития делирия, когнитивных нарушений.

Введение. Проблема нарушений сознания в послеоперационном периоде на настоящий момент весьма актуальна, так как делирий – опасное осложнение, которое часто приводит к летальному исходу или снижению качества жизни пациентов.

Актуальные дефиниции послеоперационного делирия (ПОД) представлены в DSM-5 [12] и МКБ-10 [23]. ПОД – это острое, преходящее, часто обратимое, флюктуирующее нарушение внимания, восприятия и уровня сознания. Сроки его возникновения ограничиваются 5 сутками послеоперационного периода. В настоящее время утверждён термин «послеоперационный психоз», Европейское общество анестезиологов (ESA) даже выпустило руководство по данному состоянию [11].

Цель данного обзора – изучить распространенность, патофизиологические гипотезы и механизмы возникновения делирия, а также факторы риска и исходы, связанные с развитием данного осложнения в кардиохирургии. Задачей является обобщение опубликованных в научной литературе данных по проблемам развития делирия и методам его профилактики и лечения в условиях отделения кардиохирургии.

Материалы и методы. Проводился поиск информации в базе данных PubMed по ключевым словам: делирий, послеоперационный период, когнитивная дисфункция, кардиохирургия. Поиск дал в общей сложности 57 результатов. В ходе просмотра названий и аннотаций были отобраны 47 статей для детального рассмотрения.

Эпидемиология. Делирий является частым осложнением в кардиохирургии, после операции на сердце развивается с частотой от 26% до 52%. ПОД ассоциирован с повышенной смертностью, заболеваемостью и длительно сохраняющейся когнитивной дисфункцией [48, 49].

Наиболее частые причины развития делирия – прием лекарственных средств, в особенности – холинолитиков, психотропных препаратов, опиоидных анальгетиков, дегидратация, инфекции, в 10–20% случаев причину установить не удается [34].

Факторы риска развития делирия. Предоперационные факторы риска развития делирия: демографические, кардиологические, психопатологические, неврологические: эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, внутречерепное поражение сонных артерий [1; 2, 7. С. 344–361; 28; 36; 38]. Предрасполагающие факторы включают заболевания центральной нервной системы (ЦНС): деменция, инсульт, болезнь Паркинсона, поражения органов чувств, алкогольная интоксикация [5, 37]. Согласно наблюдениям после оперативного лечения инфаркта миокарда делирий в качестве осложнения развивался чаще при повышенном уровне кортизола в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца [16, 33]. Введение антихолинергических препаратов или бензодиазепинов для премедикации – отнюдь не позитивная традиция многих лечебных учреждений [26]. Риск делирия возрастает в случае пролонгированного проведения анестезии и при применении холинолитиков во время хирургического вмешательства [41].

К интраоперационным факторам риска делирия относятся: церебральная эмболия, гипоперфузия сосудов головного мозга, низкое систолическое АД во время операции и некоторые другие (см. табл. 1) [7. С. 344–361].

Послеоперационный период в кардиохирургии всегда затруднен ввиду объема вмешательств. Часто необходимо длительное пребывание в отделении реанимации, из-за чего пациенты испытывают стресс, обусловленный медицинскими манипуляциями, воздействием шума, нарушением циркадных ритмов [18], болевым синдромом и многими другими причинами [17]. Наиболее значимыми послеоперационными факторами риска делирия являются: общие соматические, кардиологические, биохимические [7. С. 344–361; 50]. Для нивелирования

этих факторов нередко используются бензодиазепины, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ. Однако имеются побочные эффекты данного лечения в виде увеличения частоты развития ПОД и длительности пребывания больных в реанимационном отделении [44]. Неблагоприятное действие бензодиазепинов может усиливаться введением холинолитиков [41].

Таблица 1

Факторы риска развития делирия

Клинический признак	Предоперационные	Интраоперационные	Послеоперационные
Кардиологические	повторные и затяжные инфаркты миокарда, сердечная недостаточность	низкие цифры АД (систолического) во время операции; длительное применение аппарата искусственного кровообращения, длительный период пережатия аорты	послеоперационные аритмии, низкий сердечный выброс; большое число дефибрилляций после аортокоронарного шунтирования
Неврологические	инсульт в анамнезе, интракраниальное поражение сонных артерий	церебральная эмболия, гипоперфузия сосудов головного мозга	церебральная эмболия, гипоперфузия сосудов головного мозга
Ятрогенные	полифармакотерапия (бензодиазепины, опиоидные анальгетики, холинолитики)	высокие дозы инотропных средств, зондовое питание, мочевого катетер, газоотводная трубка, центральный венозный катетер	полифармакотерапия (препараты бензодиазепинового ряда, опиоидные анальгетики, антихолинергические препараты)
Иные	пожилой возраст (старше 70 лет), предшествующий когнитивный дефицит, наличие эпизодов делирия в анамнезе, преморбидные особенности личности, сочетание с тяжелой соматической патологией, почечная и печеночная недостаточность, ВИЧ-инфекция, алкогольная интоксикация в течение предшествующего месяца, социальная изоляция, новая обстановка, психологический стресс, недостаточное питание, гипотермия, лихорадка, гипоксемия, гипогликемия, анемия, нарушения ритма сердечных сокращений, гипоальбуминемия, травмы головы, новообразования	трансфузионные (переливание цельной крови и её продуктов в большом объеме), злокачественный нейролептический синдром, фармакологически-индуцированный серотониновый синдром	длительная фиксация пациента, сенсорная депривация, выраженный болевой синдром, тяжелая соматическая патология, почечная и печеночная недостаточность, гипоксемия, гипогликемия, анемия, нарушения ритма сердечных сокращений, гипоальбуминемия, фармакологически индуцированный серотониновый синдром, патология секреции антидиуретического гормона

Риск развития делирия повышается у пожилых людей, а в особенности – у больных со снижением активности холинергической передачи [32, 41]. Полипрагмазия несёт риск развития делирия в отделении интенсивной терапии у больных старше 65 лет с тяжелой соматической патологией. У пожилых и пациентов с нейродегенеративными заболеваниями имеется предрасположенность микроглии к более выраженной провоспалительной реакции со стороны центральной нервной системы, что также увеличивает вероятность развития делирия в кардиохирургических отделениях [29, 34]. Уменьшение сенсорной стимуляции ночью – триггер развития делирия у больных из группы риска [1]. После операции при выраженном болевом синдроме на фоне использования опиоидных

анальгетиков риски также повышаются. Среди провоцирующих факторов авторами [28] рассматриваются полипрагмазия (при назначении 3 и более препаратов), инфекция, дегидратация, шок, гипоксия, анемия, гиподинамия, гипотрофия, катетеризация мочевого пузыря (при недержании мочи), госпитализация, болевой синдром, бессонница и психоэмоциональный стресс, печеночная или почечная недостаточность при приеме гепато- и ренотоксичных препаратов ослабляют обмен веществ и уменьшает клиренс прежде хорошо переносимого препарата. Электролитные, метаболические, гемодинамические нарушения [34, 39, 41], генетические факторы способствуют развитию помрачения сознания [10]. Нарушения функциональной активности полушарий головного мозга, таламуса и изменение активирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга вносят свой вклад в развитие данного осложнения [43].

Отмечается важность положительного социального опыта (например, нахождение с близкими людьми, которые могут оказать поддержку во время болезни, положительная обратная связь) [25].

Согласно нейротрансмиттерной гипотезе, развитие ПОД связывают с редукцией оксидативного метаболизма вследствие гипоксии, гипергликемии, что приводит к нарушениям в нейротрансмиттерных системах. Характерны снижение холинергической активности [41], чрезмерная активация дофаминергических, норадренергических и глутаминергических систем, дисбаланс серотонинергической и ГАМК-ергической активности [36].

С точки зрения воспалительной гипотезы, в патогенезе делирия основная роль принадлежит цитокинам, учитывается роль воспаления [11, 15] или инфекции, последствия хирургического вмешательства и действие прочих физических факторов, ассоциированных с хирургическим лечением [34, 42]. Физические повреждения тканей в ходе хирургической операции вызывают повышение уровня кортизола [8, 33, 41], моделирующего активность лимбической и иммунной систем, подавляющего секрецию тиреостимулирующего гормона [9].

Итак, ПОД имеет многофакторную природу.

В соответствии с МКБ-10 делирий – неспецифический синдром, характеризующийся сочетанным расстройством сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, эмоций, ритмов сна и бодрствования, психомоторными нарушениями.

По уровню активности больного разделяют три формы делирия:

1) гиперактивный делирий – с преобладанием двигательного возбуждения (ажитация), расстройств настроения: раздражительность, агрессивность или эйфория. Больной возбужден, наблюдаются выраженные психотические симптомы (галлюцинации);

2) гипоактивный делирий протекает с заторможенностью, угнетением сознания, седацией, снижением двигательной активности;

3) смешанный – примерно равная представленность в клинической картине расстройств, характерных для гипо- и гиперактивной формы [7. С. 344–361].

При гиперактивном делирии отмечается возбуждение, пациенты пытаются вырвать трубки и катетеры. В таком состоянии больные опасны для себя и окружающих. Гиперактивная форма делирия чаще вовремя диагностируется, медикаментозная терапия назначается своевременно. Делирий иногда развивается иначе, его клиническая картина в таком случае носит противоположный характер. Пациент заторможен, апатичен. У пожилых гипоактивная форма

встречается чаще (до 65%) и имеет менее благоприятный прогноз [34]. Больной при этом не причиняет вреда ни себе, ни медицинскому персоналу. Данная форма нередко не диагностируется, поскольку пациенты большую часть времени находятся в состоянии седации или спят.

Медикаментозное лечение направлено на купирование симптомов гиперактивного и смешанного делирия (встречаются чаще) после операционного вмешательства, тогда как лечение гипоактивной формы в основном поддерживающее.

Введение мелатонина является средством профилактики делирия либо уменьшения его длительности и тяжести.

При смешанной и гипоактивной формах наблюдается более высокая смертность, в особенности у лиц старше 65 лет с тяжелой соматической патологией. Фармакотерапия выраженного беспокойства при делирии: антипсихотики (0,5–10 мг галоперидола в зависимости от выраженности беспокойства и толерантности с учетом возраста, соматического состояния и побочных эффектов). Пациенты с гиперактивной формой делирия требуют наблюдения в течение 20–30 мин, при сохранении выраженного возбуждения и отсутствии побочных эффектов можно повысить дозу. Цель данной терапии заключается в купировании продуктивной симптоматики. Атипичные антипсихотики оланзапин (5–10 мг) и рисперидон (1,5–4 мг) обладают меньшим седативным эффектом, но их прием сопровождается менее выраженными экстрапирамидальными нарушениями.

После неосложненного хирургического вмешательства при пороках сердца к делирию приводят повреждение тканей, гипоксия, гормональный дисбаланс, дистрофии, кровопотеря, наркоз, тревога и страх по поводу исхода операции.

Особенно глубокими изменениями в организме сопровождается хирургическая коррекция пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. В данном случае регистрируются значительные изменения артериального и венозного давления, тонуса церебральных и периферических сосудов, парциального давления кислорода и углекислого газа в крови, метаболический ацидоз, дисбаланс в содержании биологически активных веществ: серотонина, норадреналина, ацетилхолина, нарушения гемостаза и другие факторы.

Происходят резкие колебания рН крови, гипертензия в системе верхней полой вены из-за её канюлирования. Тенденция к сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону метаболического алкалоза отмечена у многих больных преимущественно при тревожно-депрессивных психотических состояниях.

Выделяют три основных периода в динамике нервно-психического состояния больных:

- 1) астено-адинамический (первые 2–3 суток);
- 2) псевдоневротический (от 3 до 13 дня после операции);
- 3) инволюции псевдоневротических нарушений – от 1–3 месяцев (в зависимости от индивидуальных различий).

С 7–12 дня после операции псевдоневротические явления постепенно уменьшаются, нормализуется сон, боли в области раны беспокоят реже, снижается их гиперпатический характер. Даже при значительной эффективности операции на момент выписки наблюдается повышенная утомляемость при умственной нагрузке, истощаемость, неустойчивость активного внимания, аффективная лабильность.

У больных, оперированных на открытом сердце, часто наблюдается пролонгированный выход из наркоза (от 30 мин до 2 ч). Оглушение может сохраняться

2 суток после операции. Данные отличия проявляются после операции, проведенной в условиях искусственного кровообращения из-за выраженной церебральной гипоксии.

В послеоперационном периоде чаще в связи с легкой церебральной гипоксией возникают эпизоды делирия: больные при засыпании или при пробуждении видят различные предметы, людей, животных (гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации). Гипнагогические галлюцинации носит устрашающий характер: искаженные лица, черепа с оскаленными зубами, трупы, тела, залитые кровью, черные звери, толпы людей, угрожающих больному. Иногда наряду со зрительными отмечаются элементарные слуховые галлюцинации [3. С. 97–110].

Продромальные признаки делирия – инсомния, яркие, устрашающего содержания сновидения, затруднения в отграничении обманов восприятия от реальности, моторное возбуждение, раздражительность, отвлекаемость, повышенная чувствительность к свету и звукам, тревога, субъективно регистрируемые нарушения мышления, затруднения в концентрации внимания, гипер- и гипоактивность [7. С. 344–361].

Симптомы развиваются через несколько часов или дней после операции изменением уровня сознания и непродолжительными нарушениями со стороны органов чувств [15].

Больные дезориентированы во времени, пространстве, изменяется восприятие повседневных событий, нарастают аффективные нарушения. Мышление дезорганизуется, речь неразборчивая, с персеверациями либо бессвязная.

Выраженность симптомов меняется в течение дня с нарастанием к ночи. При гиперактивном варианте ПОД возбуждение и ажитация часто сопровождаются патологическим увеличением скорости и объёма мышления, формированием бредовых идей преследования, отравления, ревности и галлюцинаторных расстройств. Возможны агрессивные поступки, когда пациент опасен для окружающих, включая медицинский персонал. В начальной стадии гипоактивной формы ПОД преобладают заторможенность, сонливость, апатия. Наиболее типичен для делирия аффект растерянности. Возможен смешанный вариант развития помрачения сознания с примерно равной представленностью в клинической картине указанных расстройств. У пожилых больных симптомы могут включать отчуждение и замкнутость, что ошибочно принимается за симптомы депрессии [7. С. 344–361; 34; 36].

Обычно выздоровление наступает в течение 4 недель [2]. После завершения психоза часто отмечается полная амнезия периода помрачения сознания [7. С. 344–361].

Делирий после операции на сердце увеличивает время пребывания в отделении интенсивной терапии, несёт опасные для жизни последствия. Снижаются долгосрочная выживаемость и качество жизни больных, перенесших ПОД [51]. В длительной перспективе влияние делирия на вероятность летальных исходов после операции на сердце наиболее выражено у молодых пациентов [40].

Делирий может способствовать долгосрочному снижению когнитивных функций [51]. Наиболее часто встречались отсроченные когнитивные нарушения, а также сочетание симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных нарушений когнитивных функций [9, 22].

Когнитивные нарушения характерны для большинства больных, перенесших операцию на открытом сердце. В 52 % случаев они выявляются в совокупности с изменениями сознания и составляют синдром ПОД [45].

Риск когнитивных и функциональных нарушений, повторной госпитализации и летального исхода возрастает на протяжении последующих 2 лет после операции. Установлена связь с когнитивными нарушениями, сохраняющимися в течение 3 и более месяцев, с эпизодом делириозного помрачения сознания [21].

Делирий с большей вероятностью приводит к плохим исходам госпитализации (например, потребности в лечении в ОПИТ) и смерти у пациентов с COVID-19 [33].

Диагностика делирия основывается на распознавании нарушений внимания (например, затруднения концентрации или способности следить за разговором) и ориентации в окружающей среде, острого нарушения когнитивных функций (например, нарушение памяти, речи, восприятия, мышления). Данные истории болезни, физикального и лабораторного обследования указывают на то, что нарушения вызваны болезнью, интоксикацией (в том числе лекарственными средствами или токсинами) и развитием абстинентного синдрома [12].

Тесты для оценки внимания включают повторение названий 3 объектов (предметов), цифровой счет (способность повторить 7 цифр в прямом и 5 цифр в обратном порядке), перечисление дней недели в прямом и обратном порядке. Нарушение внимания (пациент не выполняет задания, с трудом усваивает информацию) необходимо отличать от снижения краткосрочной памяти, когда больной воспринимает информацию, но вскоре ее забывает.

Сбор анамнеза желательно проводить в присутствии членов семьи. Это позволяет установить давность появления изменений психического состояния и провести дифференциальную диагностику с различными вариантами деменций [25]. Другие психические нарушения по сравнению с делирием почти не вызывают нарушений внимания или флюктуации состояния сознания, их начало подострое.

Необходимо уточнить, были ли эпизоды употребления алкоголя и наркотических средств, безрецептурных и рецептурных лекарственных средств. Также обратить особое внимание на прием препаратов с антихолинергическим [41] или другим влиянием на ЦНС, на изменения в режиме дозирования принимаемых пациентом препаратов, в том числе пищевых добавок (например, на основе трав), лекарственную передозировку [29].

При обследовании пациентов (особенно если контакт затруднен) обращают внимание на оценку витальных показателей, признаков нарушения водного обмена, потенциальных очагов инфекции, состояние кожи головы и шеи, проводят неврологическое обследование [6].

Лихорадка, менингизм, положительные симптомы Кернига и Брудзинского будут свидетельствовать о наличии инфекции, поражающей ЦНС. Тремор и миоклонии могут свидетельствовать о развитии уремии, печеночной недостаточности, медикаментозной интоксикации или электролитных нарушений (например, гипокальциемии, гипомagneмии). Офтальмоплегия и атаксия свидетельствуют об энцефалопатии Вернике. Очаговые неврологические нарушения: параличи черепных нервов, двигательный и сенсорный дефициты, отёк диска зрительного нерва – говорят о наличии структурных поражений ЦНС. Раны волосистой части головы и лица, кровоподтеки указывают на травматический генез повреждения головного мозга.

Методы инструментальной и лабораторной диагностики:

- 1) КТ или МРТ для визуализации патологического очага;
- 2) общий клинический анализ крови, посев образцов крови, рентгенография грудной клетки, анализ мочи для выявления возбудителей инфекции, обнаружения психотропных веществ;

- 3) пульсоксиметрия (определение газов артериальной крови);
- 4) биохимический анализ крови (определение функции печени, белков сыворотки крови, электролитов крови, скорости оседания эритроцитов), установление содержания в крови лекарственных препаратов, способных вызвать токсический эффект;
- 5) анализ на определение уровня гормонов в крови (например, тиреотропного гормона);
- 6) иммуноферментный анализ для определения антинуклеарных антител в сыворотке крови;
- 7) экспресс-диагностический тест на сифилис [RPR] или лабораторное исследование на заболевания, передающиеся половым путем [ЗППП]; исследование ликвора для диагностики менингита, энцефалита, субарахноидального кровоизлияния, экспресс-тест для определения уровня аммиака в крови;
- 8) электроэнцефалография для выявления острого расстройства функций мозга в связи с делирием при подозрении на бессудорожный эпилептический припадок при наличии едва заметных подергиваний, автоматизмах или транзиторных явлениях угнетения сознания [13].

Делирий может развиваться в любом возрасте, однако чаще у пациентов старшей возрастной группы. У пожилых отмечалась высокая распространенность гипоактивного делирия (65%) по сравнению с гиперактивным (25%) или смешанным (10%) [35]. У молодых людей делирий развивается как результат неправильно подобранной лекарственной терапии либо проявление системного, угрожающего жизни состояния. Один из основных симптомов деменции – ухудшение памяти, сопровождающееся анатомическими изменениями в головном мозге, имеет более медленное начало и обычно необратимое течение [7. С. 344–361]. Делирий – острая мозговая дисфункция. По сравнению с деменцией – заболеванием, которое хронически прогрессивно ухудшает функции мозга, симптомы делирия редуцируются при прекращении действия причины [46].

Дифференциальная диагностика делирия (см. табл. 2).

Для психогенных психозов (истерическое сумеречное помрачение сознания, псевдодеменция, синдром Ганзера, психогенный мутизм) характерно присутствие диссоциативных расстройств. Психогенное возбуждение может быть ошибочно диагностировано как делирий с явлениями ажитации.

Делирий осложняет сосудистые, дисметаболические, дефицитарные и другие органические поражения ЦНС (включая опухоли) [6].

Лечение делирия направлено на устранение основной причины, включает поддерживающую терапию, коррекцию ажитации, устранение водно-электролитных нарушений и ликвидацию провоцирующих факторов (исключение причинного лекарственного препарата), восполнение дефицита питательных веществ, витаминов В12 или В1 (тиамина) с обеспечением адекватного режима питания и приема жидкости.

Важно регулярно ориентировать пациента в окружающей обстановке с помощью медцинского персонала или членов семьи, проводить профилактику сенсорной депривации (регулярная замена батарей в слуховом аппарате,ощрение к пользованию очками или слуховым аппаратом) [24].

Подход к лечению мультидисциплинарный, включает стратегию расширения мобильности и объема двигательной активности, терапию болевого синдрома, профилактику пролежней, недержания мочи и минимизацию риска аспирации.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика делирия [7]

Клинический признак	Делирий	Деменция	Острый психоз другой этиологии (неорганической)
Начало	острое	медленное	острое
Циркадный ритм	флюктуирующий	стабильный	стабильный
Уровень сознания	снижен	сохранен (в тяжелых случаях снижен)	сохранен
Внимание	нарушено	исходно сохранено	может быть нарушено
Когнитивные функции	нарушены	нарушены	могут быть нарушены
Галлюцинации	обычно зрительные	часто отсутствуют	часто слуховые
Бред	нестойкий, мало систематизированный	часто отсутствует	стойкий и систематизированный
Психомоторная активность	повышена/снижена/смешанное нарушение с альтернирующим течением	обычно нормальная	может варьировать и сопровождаться вычурным поведением в зависимости от психоза
Насильственные движения	астериксис, миоклонус или тремор	Чаще отсутствуют	отсутствуют
ЭЭГ	аномальные изменения	Аномальные изменения	аномальные изменения отсутствуют

Ажитация пациента несёт угрозу как для него самого, так и для лиц, ухаживающих за ним, в том числе медицинского персонала. Отказ от внутривенного введения препаратов, катетеризации мочевого пузыря и ограничение двигательной активности (необходимо с целью предотвращения нанесения пациентом повреждений себе и окружающим) должны быть под контролем персонала, который должен сменяться не реже, чем через каждые 2 ч, что помогает избежать изолирования пациентов [6].

Результаты исследования. Использование дексмететомидина у пациентов было ассоциировано с относительно быстрым купированием делириозного синдрома, более благоприятным гемодинамическим профилем, меньшей потребностью в механической респираторной поддержке (МРП) и длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), уменьшением длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с использованием медикаментозной седации с применением пропофола. Это позволяет рекомендовать ее рутинное использование в ОРИТ кардиохирургического профиля [8]. Периоперационное использование дексмететомидина снижает частоту когнитивных расстройств у больных [38, 45].

Атипичные антипсихотики уменьшают длительность делирия у взрослых пациентов в ОРИТ. Применение ривастигмина для снижения длительности периода помрачения сознания у пациентов ОРИТ не рекомендуется. Предлагается воздержаться также от использования антипсихотических препаратов для больных со значительным риском двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (у больных с удлинением интервала QT, у пациентов, которые получают препараты, способные удлинять интервал QT, или у лиц с данной аритмией в анамнезе) [1].

Внедрение методики периоперационного введения дексмететомидина в кардиохирургии снижало частоту делирия после АКШ [38, 41]. Включение его

в комбинированную медикаментозную терапию делирия уменьшает длительность периода помрачения сознания. Препарат применяется для купирования психомоторного возбуждения, уменьшает необходимость применения других седативных и обезболивающих препаратов, снижает длительность МРП, период пребывания в ОРИТ, предотвращает развитие послеоперационного делирия у пожилых больных, перенесших внесердечные хирургические вмешательства, путем уменьшения нейровоспаления, болевого синдрома и улучшения качества сна [5, 27, 43]. Не найдено существенной связи дексмететомидина с развитием брадикардии или гипотензии [47].

Установлено, что медикаментозная терапия зачастую не устраняет саму причину, лежащую в основе заболевания, и даже может самостоятельно пролонгировать или отягощать течение делирия [17, 29].

Антипсихотики второго поколения (например, рисперидон, оланзапин, кветиапин) в меньшей степени провоцируют экстрапирамидный синдром, однако при длительном назначении они могут вызывать увеличение массы и гиперлипидемию, увеличивать риск развития сахарного диабета II типа. У пожилых пациентов с психозом в сочетании с деменцией, данные препараты увеличивают риск инсульта и смерти [36].

Лекарственно индуцированная седация снижала частоту делириозного помрачения сознания в послеоперационном периоде с 48,5% случаев до 28,7% [50].

Приема препаратов бензодиазепинового ряда необходимо избегать, если делирий развивается вследствие других причин, поскольку они усугубляют спутанность сознания и обладают выраженным седативным эффектом [26, 44].

Мелатонин (в дозах 5 и 3 мг) значительно снижал риск делирия у взрослых, перенесших операцию на сердце [30]. Результаты показали, что мелатонин и его аналог рамелтеон снижали частоту развития ПОД у взрослых пациентов [20, 31]. Мелатонин и агонисты мелатониновых рецепторов могут использоваться для профилактики делирия у пожилых людей, подвергающихся хирургическим вмешательствам [14].

Предоперационное использование статинов снижало частоту развития помрачения сознания у пациентов после операции по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [19], но не уменьшало смертность и не сокращало длительность терапии [32].

В педиатрической практике снизить вероятность развития ПОД помогает массаж [50].

Необходимо использовать протоколы лечения ПОД, основанные на доказательствах эффективности [4].

Выводы. Из трёх описанных форм послеоперационного делирия (гипоактивный, гиперактивный и смешанный) наибольшую опасность представляет гипоактивный из-за высокого риска неправильной диагностики (нераспознавания) данной формы в клинике. Учитывая, что делирий – опасное состояние, развивающееся в послеоперационном периоде, важность представляют следующие основные положения:

- 1) необходимо по возможности устранять корректируемые факторы риска в каждом из периодов операционного вмешательства в амбулаторных и стационарных условиях;

- 2) проводить медикаментозную профилактику и, при необходимости, терапию делирия;

3) повышать настороженность в отношении возникновения у пациентов в послеоперационном периоде эпизодов помрачения сознания;

4) проводить скрининг у больных в возрасте старше 65 лет с оценкой основных факторов риска развития делирия, когнитивных нарушений.

Литература

1. Куреев С.С., Бадакба Т.Л., Чуканова О.А. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. № 2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-7.pdf> (дата обращения: 11.11.2022).
2. Клинические рекомендации «Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста» (2022) / Российское общество психиатров. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_424819/ (дата обращения 23.12.2022).
3. Ковалев В.В. Психические нарушения при пороках сердца. М.: Медицина. 1974. 191 с.
4. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резелов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. № 2. С. 41–47.
5. Орлов Ф.В., Булыгина И.Е., Никитин Л.Н., Андреева А.П. Психозы у пациентов отделения интенсивной терапии // Медицинская сестра. 2016. № 3. С. 14–17.
6. Послеоперационная мозговая дисфункция при протезировании аортального клапана сердца / Н.В. Цыган, А.В. Рябцев, Р.В. Андреев и др. // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 4. С. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-53-59>.
7. Психокardiология / А.Б. Смуглевич, А.Л. Сыркин, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. М.: МИА, 2005, 778 с.
8. Рубинчик В.Е., Кашерининов И.Ю., Баутин А.Е., Мазурок В.А. Терапия делириозного синдрома у пациентов кардиохирургического профиля в раннем послеоперационном периоде // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 3. С. 77–83. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-77-83>.
9. Фармакологическая профилактика делирия в кардиохирургии / Ю.Л. Шевченко, Ю.И. Гороховатский, М.Н. Замятин и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2018. Т. 177, № 6. С. 54–58. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-6-54-58>.
10. Adamis D., van Munster B.C., Macdonald A.J. The genetics of deliria. *International Review of Psychiatry*, 2009, vol. 21(1), pp. 20–29.
11. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology*, 2017, vol. 34(4), pp. 192–214. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Dsm-5). 5th ed. Amer. Psychiatric Pub. Inc., 2013. Available at: https://www.academia.edu/32447322/DIAGNOSTIC_AND_STATISTICAL_MANUAL_OF_MENTAL_DISORDERS (Accessed Date 2022, Nov. 16).
13. Palañca J.A., Wildes T.S., Ju Y.S. et al. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *British Journal of Anaesthesia*, 2017, vol. 119(2), pp. 294–307.
14. Campbell A.M., Axon D.R., Martin J.R. et al. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 2019, vol. 19(1), 272. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1297-6>.
15. Caplan J.P., Chang G. Refeeding syndrome as an iatrogenic cause of delirium: a retrospective pilot study. *Psychosomatics*, 2010, vol. 51(5), pp. 419–424.
16. Colkesen Y., Giray S., Ozenli Y. et al.: Relation of serum cortisol to delirium occurring after acute coronary syndromes. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2013, vol. 31, pp. 161–165.
17. Collet M.O., Caballero J., Sonnevile R. et al. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.*, 2018, vol. 44(7), pp. 1081–1089. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5204-y>.
18. Coppola S., Caccioppola A., Chiumello D. Internal clock and the surgical ICU patient. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2020, vol. 33(2), pp. 177–184. DOI: [10.1097/ACO.0000000000000816](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000816).
19. Cerejeira J., Firmino H., Vaz-Serra A. et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica*, 2010, vol. 119(6), pp. 737–754.
20. Chakraborti D., Tampi D.J., Tampi R.R. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2015, vol. 30(2), pp. 119–129. DOI: [10.1177/1533317514539379](https://doi.org/10.1177/1533317514539379).
21. Dae-Sang Lee, Mi Yeon Lee, Chi-Min Park. Preoperative statins are associated with a reduced risk of postoperative delirium following vascular surgery. *PLoS One*, 2018, vol. 13(3). DOI: [10.1371/journal.pone.0192841](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192841).
22. Goldberg T.E., Chen C., Wang Y. et al: Association of delirium with long-term cognitive decline: A meta-analysis. *JAMA Neurology*, 2020, vol. 77(11), pp. 1373–1381. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2273>.

23. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2016/en/> (Accessed Date 2022, Nov. 11).
24. Ehlenbach W.J., Hough C.L., Crane P.K. et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA*, 2010, vol. 303(8), no. 7, pp. 63–70.
25. Eisenberger, N., Moieni, M., Inagaki, T. et al. In *Sickness and in Health: The Co-Regulation of Inflammation and Social Behavior. Neuropsychopharmacology*, 2017, vol. 42, pp. 242–253. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp>, 2016, 141 p.
26. Federico A., Tamburin S., Maier A. et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurology Science*, 2017, vol. 3(1), pp. 137–142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2732-5>.
27. Fondeur J., Escudero Mendez L. et al. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review. *Cureus*, 2022, vol. 14(6). DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.25639>.
28. Fuchs E., Flügge G.: Stress, glucocorticoids and structural plasticity of the hippocampus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1998, vol. 23, pp. 295–300.
29. Garpestad E., Devlin J.W. Polypharmacy and delirium in critically ill older adults: recognition and prevention. In: Zagaria M.A., ed. *Polypharmacy, An Issue of Clinics in Geriatric Medicine*, 2017, vol. 33(2), pp. 189–203.
30. Han Y., Tian Y., Wu J. et al. Melatonin and Its Analogs for Prevention of Post-cardiac Surgery Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, vol. 9(888211). DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.888211>.
31. Han Y., Wu J., Qin Z. et al. Melatonin and its analogues for the prevention of postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pineal Research*, 2020, vol. 68(4). DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12644>.
32. Hshieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R. et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2008, vol. 63(7), pp. 764–772.
33. Kazmierski J., Banys A., Latek J. et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Critical Care*, 2013, vol. 17. DOI: 10.1186/cc12548.
34. Kennedy M., Helfand B.Kl., Gou R.Y. et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Network Open*, 2020, vol. 3(11), DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen>.
35. Khurana V., Gambhir I.S., Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. *Geriatrics & Gerontology International*, 2011, vol. 11(4), pp. 467–473. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00710>.
36. Koffis K., Szylińska A., Listewnik M. et al. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥65 years) and very elderly (≥80 years) patients. *Clinical Interventions in Aging*, 2018, vol. 13, pp. 1061–1070.
37. Kroustos K.R., Sweeney M.A. *Palliative care*. In: *Chisholm-Burns M.A., Schwinghammer T.L., Malone P.M., et al*, eds. *Pharmacotherapy: Principles & Practice*, 5th ed. New York, McGraw Hill Education, 2018, pp. 31–42.
38. Liu X., Xie G., Zhang K. et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care*, 2017, vol. 38, pp. 190–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.10.026>.
39. Loponen P., Luther M., Wistbacka J.O. et al.: Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2008, vol. 42, pp. 337–344. DOI: <https://doi.org/10.1080/14017430801939217>.
40. Maagaard M., Barbateskovic M., Perner A. et al. Dexmedetomidine for the prevention of delirium in critically ill patients – a protocol for a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2019, vol. 63(4), pp. 540–548. DOI: <https://doi.org/10.1111/aas.13313>.
41. Madden K., Hussain K., Tasker R.C. Anticholinergic medication burden in pediatric prolonged critical illness: a potentially modifiable risk factor for delirium. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2018, vol. 19(10), pp. 917–924. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001658>.
42. Martin B.-J., Buth K., Arora R. et al. Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Critical Care*, 2010, vol. 14. DOI: 10.1186/cc9273.
43. McIntosh T.K., Bush H.L., Yeston N.S. et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology*, 1985, vol. 10, pp. 303–313.
44. Mody K., Kaur S., Mauer E.A. et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect. *Critical Care Medicine*, 2018, vol. 46(9), pp. 1486–1491. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003194>.
45. Nguyen J., Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 2018, vol. 16(5), pp. 1220–1239. DOI: <https://doi.org/10.11124/JBISIRIR-2017-003488>.

46. Oh S.T., Park J.Y. Postoperative delirium. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2019, vol. 72(1), pp. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00073.1>.
47. Patel M., Onwochei D.N., Desai N. Influence of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2022, vol. 129(1), pp. 67–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.11.041>.
48. Rudolph J.L., Inouye S.K., Jones R.N. et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, vol. 58, pp. 643–649.
49. Rudolph J.L., Jones R.N., Levkoff S.E. et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 119(2), pp. 229–236.
50. Staveski S.L., Boulanger K., Erman L. The Impact of Massage and Reading on Children's Pain and Anxiety after Cardiovascular Surgery: A Pilot Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2018, vol. 19(8), pp. 725–732. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001615>.
51. Stephens R.J. Practice patterns and outcomes associated with early sedation depth in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 2018, vol. 46(3), pp. 471–479.

АЛЕКСЕЕВА АНАСТАСИЯ ВАЛЕРЬЕВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ameba-cool2015@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-6632>).

ОРЛОВ ФЁДОР ВИТАЛЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (orlovf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8772-4428>).

ВЕДЕНЕЕВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики. Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (vedeneeva_09@mail.ru).

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenvovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

Anastasiia V. ALEKSEEVA, Fedor V. ORLOV, Irina A. VEDENEEVA, Andrei V. GOLENKOV

POSTOPERATIVE DELIRIUM IN CARDIAC SURGERY

Key words: delirium, postoperative period, cognitive dysfunction, cardiac surgery.

Currently, cardiovascular diseases remain the leading ones in mortality among other causes. Increasingly, interventional methods are used in their treatment. In the postoperative period, complications in the form of somatogenic psychoses, including postoperative delirium, are not uncommon.

The purpose of the review is to study the prevalence, pathophysiological hypotheses and mechanisms of delirium, as well as risk factors and outcomes associated with the development of this complication in cardiac surgery.

Materials and methods. Information was searched in the PubMed database by Key words: delirium, postoperative period, cognitive dysfunction, cardiac surgery. The search yielded a total of 57 results. During the review of titles and abstracts, 47 articles were selected for detailed consideration.

Results. There are three forms of postoperative delirium: hyperactive, hypoactive, mixed. The frequency of confused mental state development after heart surgery is 26-52%, and its hypoactive form dominates. Delirium is considered as an acutely developing, reversible nonspecific syndrome of multifactorial etiology, characterized by a combined disorder of consciousness and attention, perception, thinking, memory, sleep-wake rhythm, psychomotor disorders with alternating hypo- and hyperactivity. The factors influencing the onset of delirium include increased inflammatory response, changes in the concentration of neurotransmitters (especially acetylcholine), electrolyte and metabolic and hemodynamic disorders, and the presence of a genetic predisposition. There is a number of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for the development of delirium in patients after cardiac surgery. Delirium after cardiac surgery is associated with such adverse outcomes as increased mortality, stroke risk, sepsis development, more frequent repeated hospitalizations and persistent severe cognitive impairment during 1 year after the surgery. Differential diagnosis is carried out for depression, dementia, psychogenic

psychoses and organic lesions of the central nervous system. Delirium treatment is aimed at eliminating the underlying cause; it includes supportive therapy, correction of agitation, elimination of water-electrolyte disorders and elimination of provoking factors (discontinuation of the causal drug), replenishment of nutritional deficiencies, vitamins B12 or B1 (thiamine) with adequate dietary regimen and fluid intake.

Conclusions. Taking into consideration that delirium is a dangerous condition that develops in the postoperative period, the following main provisions are important: 1) eliminate correctable risk factors in every period of surgical intervention in outpatient and inpatient settings; 2) carry out drug prevention and, if necessary, delirium therapy; 3) increase alertness regarding the occurrence of confused mental state episodes in patients in the postoperative period; 4) conduct screening in patients over the age of 65 to assess the main risk factors of delirium, cognitive impairment development.

References

1. Kireev S.S., Badakva T.L., Chukanova O.A. *Delirii v posleoperatsionnom periode (obzor literatury)* [Delirium in the postoperative period (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2019, no. 2. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-7.pdf>.
2. *Klinicheskie rekomendatsii "Deliriy, ne obuslovlennyy alkogolem i drugimi psikhoaktivnymi veshchestvami, u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta"* [Clinical guidelines "Delirium not caused by alcohol and other psychoactive substances in the elderly and senile age". 2022]. *Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov*. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_424819/ (Accessed Date 2022, Dec. 23).
3. Kovalev V.V. *Psikhicheskie narusheniya pri porokakh serdtsa* [Mental disorders in heart disease]. Moscow, Meditsina Publ., 1974, 191 p.
4. Lihvancev V.V., Ulitkina O.N., Rezepov N.A. *Posleoperacionnyj delirij: chto novogo predlagaet nam novoe rukovodstvo* [Postoperative delirium: what's new offer us the new management]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 41–47.
5. Orlov F.V., Bulygina I.E., Nikitin L.N., Andreeva A.P. *Psikhozy u patsientov otdeleniya intensivnoi terapii* [Psychoses in intensive care unit patients]. *Meditsinskaya sestra*, 2016, no. 3, pp. 14–17.
6. Tsygan N.V., Ryabtsev A.V., Andreev R.V. et al. *Posleoperatsionnaya mozgovaya disfunktsiya pri protezirovanii aortal'nogo klapana serdtsa* [Postoperative cerebral dysfunction in aortic heart valve replacement]. *Doktor.Ru*, 2022, vol. 21(4), pp. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-53-59>.
7. Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Psikhokardiologiya* [Psychocardiology]. Moscow, MIA Publ., 2005, 778 p.
8. Rubinchik V.E., Kasherininov I.Ju., Bautin A.E. et al. *Terapiya delirioznogo sindroma u patsientov kardiokhirurgicheskogo profilya v rannem posleoperatsionnom periode* [Therapy of Delirious Syndrome in Cardiosurgical Patients with Postoperative Inflammation]. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova*, 2019, no. 3, pp. 77–83. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-77-83>.
9. Shevchenko Yu.L., Gorokhovatskii Yu.I., Zamyatin M.N. et al. *Farmakologicheskaya profilaktika deliriy v kardiokhirurgii* [Pharmacological prevention of delirium in cardiac surgery]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*, 2018, vol. 177(6), pp. 54–58. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-6-54-58>.
10. Adamis D., van Munster B.C., Macdonald A.J. The genetics of deliria. *International Review of Psychiatry*, 2009, vol. 21(1), pp. 20–29.
11. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology*, 2017, vol. 34(4), pp. 192–214. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Dsm-5). 5th ed. Amer. Psychiatric Pub. Inc. 2013. Available at: https://www.academia.edu/32447322/DIAGNOSTIC_AND_STATISTICAL_MANUAL_OF_MENTAL_DISORDERS (Accessed Date 2022, Nov. 16).
13. Palanca J.A., Wildes T.S., Ju Y.S. et al. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *British Journal of Anaesthesia*, 2017, vol. 119(2), pp. 294–307.
14. Campbell A.M., Axon D.R., Martin J.R. et al. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 2019, vol. 19(1), 272. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1297-6>.
15. Caplan J.P., Chang G. Refeeding syndrome as an iatrogenic cause of delirium: a retrospective pilot study. *Psychosomatics*, 2010, vol. 51(5), pp. 419–424.
16. Colkesen Y., Giray S., Ozenli Y. et al.: Relation of serum cortisol to delirium occurring after acute coronary syndromes. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2013, vol. 31, pp. 161–165.
17. Collet M.O., Caballero J., Sonnevile R. et al. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.*, 2018, vol. 44(7), pp. 1081–1089. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5204-y>.

18. Coppola S., Caccioppola A., Chiumello D. Internal clock and the surgical ICU patient. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2020, vol. 33(2), pp. 177–184. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000816.
19. Cerejeira J., Firmino H., Vaz-Serra A. et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica*, 2010, vol. 119(6), pp. 737–754.
20. Chakraborti D., Tampi D.J., Tampi R.R. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2015, vol. 30(2), pp. 119–129. DOI: 10.1177/1533317514539379.
21. Dae-Sang Lee, Mi Yeon Lee, Chi-Min Park. Preoperative statins are associated with a reduced risk of postoperative delirium following vascular surgery. *PLoS One*, 2018, vol. 13(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0192841.
22. Goldberg T.E., Chen C., Wang Y. et al: Association of delirium with long-term cognitive decline: A meta-analysis. *JAMA Neurology*, 2020, vol. 77(11), pp. 1373–1381. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2273>.
23. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2016/en/> (Accessed Date 2022, Nov. 11).
24. Ehlenbach W.J., Hough C.L., Crane P.K. et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA*, 2010, vol. 303(8), no. 7, pp. 63–70.
25. Eisenberger, N., Moieni, M., Inagaki, T. et al. In Sickness and in Health: The Co-Regulation of Inflammation and Social Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2017, vol. 42, pp. 242–253. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp>, 2016, 141 p.
26. Federico A., Tamburin S., Maier A. et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurology Science*, 2017, vol. 3(1), pp. 137–142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2732-5>.
27. Fondeur J., Escudero Mendez L. et al. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review. *Cureus*, 2022, vol. 14(6). DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.25639>.
28. Fuchs E., Flügge G.: Stress, glucocorticoids and structural plasticity of the hippocampus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1998, vol. 23, pp. 295–300.
29. Garpestad E., Devlin J.W. Polypharmacy and delirium in critically ill older adults: recognition and prevention. In: Zagaria M.A., ed. *Polypharmacy, An Issue of Clinics in Geriatric Medicine*, 2017, vol. 33(2), pp. 189–203.
30. Han Y., Tian Y., Wu J. et al. Melatonin and Its Analogs for Prevention of Post-cardiac Surgery Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, vol. 9(888211). DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.888211>.
31. Han Y., Wu J., Qin Z. et al. Melatonin and its analogues for the prevention of postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pineal Research*, 2020, vol. 68(4). DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12644>.
32. Hshieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R. et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2008, vol. 63(7), pp. 764–772.
33. Kazmierski J., Banys A., Latek J. et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Critical Care*, 2013, vol. 17. DOI: 10.1186/cc12548.
34. Kennedy M., Helfand B.KI., Gou R.Y. et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Network Open*, 2020, vol. 3(11), DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen>.
35. Khurana V., Gambhir I.S., Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. *Geriatrics & Gerontology International*, 2011, vol. 11(4), pp. 467–473. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00710>.
36. Kottis K., Szyllinska A., Listewnik M. et al. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥65 years) and very elderly (≥80 years) patients. *Clinical Interventions in Aging*, 2018, vol. 13, pp. 1061–1070.
37. Kroustos K.R., Sweeney M.A. *Palliative care*. In: Chisholm-Burns M.A., Schwinghammer T.L., Malone P.M., et al, eds. *Pharmacotherapy: Principles & Practice*, 5th ed. New York, McGraw Hill Education, 2018, pp. 31–42.
38. Liu X., Xie G., Zhang K. et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care*, 2017, vol. 38, pp. 190–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.026>.
39. Loponen P., Luther M., Wistbacka J.O. et al.: Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2008, vol. 42, pp. 337–344. DOI: <https://doi.org/10.1080/14017430801939217>.

40. Maagaard M., Barbateskovic M., Perner A. et al. Dexmedetomidine for the prevention of delirium in critically ill patients – a protocol for a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2019, vol. 63(4), pp. 540–548. DOI: <https://doi.org/10.1111/aas.13313>.
41. Madden K., Hussain K., Tasker R.C. Anticholinergic medication burden in pediatric prolonged critical illness: a potentially modifiable risk factor for delirium. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2018, vol. 19(10), pp. 917–924. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001658>.
42. Martin B.-J., Buth K., Arora R. et al. Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Critical Care*, 2010, vol. 14. DOI: 10.1186/cc9273.
43. McIntosh T.K., Bush H.L., Yeston N.S. et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology*, 1985, vol. 10, pp. 303–313.
44. Mody K., Kaur S., Mauer E.A. et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect. *Critical Care Medicine*, 2018, vol. 46(9), pp. 1486–1491. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003194>.
45. Nguyen J., Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 2018, vol. 16(5), pp. 1220–1239. DOI: <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2017-003488>.
46. Oh S.T., Park J.Y. Postoperative delirium. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2019, vol. 72(1), pp. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00073.1>.
47. Patel M., Onwochei D.N., Desai N. Influence of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2022, vol. 129(1), pp. 67–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.11.041>.
48. Rudolph J.L., Inouye S.K., Jones R.N. et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, vol. 58, pp. 643–649.
49. Rudolph J.L., Jones R.N., Levkoff S.E. et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 119(2), pp. 229–236.
50. Staveski S.L., Boulanger K., Erman L. The Impact of Massage and Reading on Children's Pain and Anxiety after Cardiovascular Surgery: A Pilot Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2018, vol. 19(8), pp. 725–732. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001615>.
51. Stephens R.J. Practice patterns and outcomes associated with early sedation depth in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 2018, vol. 46(3), pp. 471–479.

ANASTASIIA V. ALEKSEEVA – 6th year Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ameba-cool2015@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-6632>).

FEDOR V. ORLOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (orlofv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8772-4428>).

IRINA A. VEDENEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Propaedeutics of Internal Diseases with a course of Radiation Diagnosis Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (vedeneeva_09@mail.ru).

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

Формат цитирования: Алексеева А.В., Орлов Ф.В., Веденева И.А., Голенков А.В. Послеоперационный делирий в кардиохирургии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 85–100. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-85-100.

Е.А. АНДРОННИКОВ, В.Н. ДИОМИДОВА, Н.С. НИКОЛАЕВ,
Р.Н. ДРАНДРОВ, Н.В. ГОГУЛИНА

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ СУБАКРОМИАЛЬНОГО ИМПИДЖМЕНТ-СИНДРОМА

Ключевые слова: лучевая диагностика, импиджмент-синдром, плечевой сустав, субакромиальный фиброз, вращательная манжета, этиопатогенетические факторы, анатомическое строение плечевого сустава.

До 30% взрослого населения страдают импиджмент-синдромом с выраженными болевыми ощущениями. Выявление заболевания на ранних стадиях затруднено. Ранняя диагностика начальных признаков дегенеративных изменений в субакромиальном пространстве избавляет больного от оперативного вмешательства и дополнительного риска послеоперационных осложнений.

Цель исследования – на основе анализа публикаций отечественных и зарубежных авторов оценить информативность методов лучевой диагностики субакромиального импиджмент-синдрома в зависимости от этиопатогенетических факторов и анатомического строения плечевого сустава.

Материалы и методы. Проанализированы российские и зарубежные публикации по анатомическим, этиологическим, патогенетическим, клиническим, диагностическим особенностям синдрома субакромиального конфликта из баз данных: eLibrary (<https://www.elibrary.ru>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и др. Методы исследования – анализ и синтез, аксиоматический и абстрагирование.

Результаты. Выявлено, что развитие субакромиального импиджмент-синдрома обусловлено особенностями строения плечевого сустава, отличающегося от других суставов анатомической и функциональной сложностью. При этом изменения вращательной манжеты плечевого сустава возникают под воздействием различных этиопатогенетических факторов, которые могут быть как внешними (уменьшение субакромиального пространства, увеличение в объеме корачо-акромиальной дуги, нестабильность, перегрузка плечевого сустава), так и внутренними (изменение васкуляризации, патология микроструктуры коллагеновых волокон, дегенерация сухожилий вращательной манжеты и др.) В настоящее время отсутствует единый подход к алгоритму лучевой диагностики ранних признаков импиджмент-синдрома и повреждений вращательной манжеты плечевого сустава. Хотя рентгенография является простым и информативным методом оценки состояния плечевого сустава, его чувствительность на ранней стадии импиджмент-синдрома недостаточна. Магнитно-резонансная томография высокоинформативна и чувствительна в диагностике повреждений вращательной манжеты плечевого сустава, однако имеет ряд ограничений: наличие некоторых противопоказаний, высокая стоимость, длительное время исследования и др. Ультразвуковое исследование на сегодняшний день считается предпочтительным методом в диагностике импиджмент-синдрома благодаря высокой информативности, скорости выполнения, возможности многократного повторения.

Выводы. Анализ информативности методов лучевой диагностики показал, что в выявлении ранних признаков субакромиального импиджмент-синдрома с учетом этиопатогенетических факторов и анатомического строения плечевого сустава оптимальным и предпочтительным является метод ультразвукового исследования, в более сложных и спорных случаях по определенным показаниям рекомендуются методы рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. При отсутствии возможности применения высокотехнологичных диагностических методов проводится классическая рентгенография плечевого сустава.

Актуальность. Импиджмент-синдром (ИС) выявляется у многих пациентов с клиникой боли в плечевом суставе [5]. Эпидемиологические сведения показывают, что этим заболеванием страдают 5,0–30,0% взрослого населения.

Синдром ущемления ротаторной манжеты занимает третье место среди травматологических патологий [15].

Неопределенные или минимально выраженные проявления дегенеративных фиброзных изменений субакромиального пространства на раннем сроке затрудняют их диагностику [11].

Имеющиеся сведения о патогенезе ИС плечевого сустава противоречивы, причины и механизм его развития до сих пор недостаточно изучены. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов представлено, что в патоморфологическом формировании данной патологии основными являются хроническое воспалительное поражение субакромиальной сумки, развитие спаечно-фиброзных изменений в субакромиальном пространстве [6, 23].

В диагностике импиджмент-синдрома помимо клинического и лабораторного методов применяются такие методы лучевой диагностики, как рентгенологические (в том числе – компьютерная томография), ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография плечевого сустава [1].

Оптимизация диагностики ИС на ранних этапах – достаточно сложная задача, требующая персонального подхода к каждому больному. Ранняя и достоверная диагностика начальных признаков дегенеративных изменений в субакромиальном пространстве избавляет больного от оперативного вмешательства и, соответственно, от дополнительного риска послеоперационных осложнений [10].

Цель исследования – на основе анализа публикаций отечественных и зарубежных авторов оценить информативность методов лучевой диагностики субакромиального импиджмент-синдрома в зависимости от этиопатогенетических факторов и анатомического строения плечевого сустава.

Материал и методы исследования. Предметом исследования являются теоретические сведения, доступные онлайн в базах данных: eLibrary (<https://www.elibrary.ru>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Springer (<https://link.springer.com>). Методы исследования – анализ и синтез, аксиоматический и абстрагирование.

Результаты исследования

Анатомические и этиопатогенетические особенности плечевого сустава при ИС. Строение плечевого сустава отличается анатомической и функциональной сложностью, что делает его мишенью для развития различных патологических изменений под воздействием ряда факторов, приводящих к нарушению стабильности и прочности суставных структур. Повреждение вращательной манжеты может быть вызвано как внешними причинами (уменьшение субакромиального пространства, увеличение в объеме корачо-акромиальной дуги, нестабильность, перегрузка плечевого сустава), так и внутренними (изменения васкуляризации, патология микроструктуры коллагеновых волокон, дегенерация сухожилий и др.).

Одним из частых оснований обращения пациентов за медицинской помощью является наличие боли в плечевом поясе [8].

В имеющейся литературе отмечено, что в развитии синдрома ущемления ротаторной манжеты немаловажное значение имеет ряд таких анатомических особенностей плечевого сустава, как аномальные и морфологические изменения акромиона, акромиально-ключичного сустава (в виде шпор и остеофитов), субакромиальной структуры. Мышечная дисфункция или слабость мышечно-

связочного аппарата плечевого сустава также могут быть причиной ИС. Острые или хронические воспалительные процессы субакромиальной сумки, сухожилий, клювовидно-акромиальной связки, механическая травма вращательной манжеты в передней трети акромиона, ключично-акромиальной связки и акромиально-ключичном суставе также могут стать причиной развития ИС [9, 41]. С увеличением возраста пациента пропорционально увеличивается частота повреждений манжеты ПС, а метаболический фактор в виде формирования системного воспалительного процесса может вызывать биологические, дегенеративные, физиологические, сосудистые воздействия на ПС с возможностью последующего развития ИС [9, 41].

Установлено, что имеется корреляционная связь между анатомическими формами акромиона (три типа) и травмой вращательной манжеты. У 36% пациентов обнаружен первый тип акромиона (плоский), у 24% – 2-й тип (изогнутый), и у 40% – 3-й (крючковидный) [14].

Отмечено, что дегенеративные нарушения АКС, наличие остеофитов в нем, повреждение его связки вызывают ограничение в движении вращательной манжеты плечевого сустава [28].

Нарушение оссификации акромиона способствует образованию различных вариантов ложных суставов (преакромион, мезоакромион, метаакромион), что у 1,3–15% пациентов приводит к появлению так называемого синдрома «соударения плеча» и является причиной болевого синдрома в ПС [14].

Повреждение ПС и его подвывихи могут способствовать развитию вторичного ИС. Динамическое сужение ПС может быть вызвано изменениями кинематики лопатки или плечевой кости, нарушениями осанки, дефицитом вращательной манжеты и мышц лопатки, а также стеснением малой грудной мышцы [12].

Особое внимание уделяется влиянию на ПС воспалительных цитокинов и факторов роста, которые могут играть важную роль в развитии воспалительной реакции в субакромиальной сумке и появлении боли в плече при движении [18].

Субакромиальный синдром может быть результатом чрезмерной физической нагрузки, которая ведет к формированию повреждения анатомической структуры и хронических воспалительных изменений в ПС [32].

Патогенетически ИС состоит из трех стадий. Первая – это развитие отека и кровоизлияния в сумке и вращательной манжете, что наиболее часто встречается среди пациентов моложе 25 лет. Вторая стадия – это развитие дегенеративных изменений вращательной манжеты в виде фиброза, часто встречается у пациентов в возрастном диапазоне 25–40 лет. Третья стадия сопровождается хроническими дегенеративными изменениями, обычно это наблюдается у пациентов старше 40 лет. Поздняя стадия отмечается также у людей, занимающихся спортом [39].

Клинические особенности диагностики ИС. Диагностика патологий ПС в медицинской практике представляется сложной задачей. Больные с данной патологией нередко имеют ряд неспецифических симптомов. Болевой синдром характеризуется болью тупого характера, незаметно развивается в течение нескольких недель или месяцев, локализуется в передне-боковых отделах и иррадирует в латеральную среднюю часть плечевой кости. Болевой синдром обычно усиливается ночью и может даже разбудить пациента ото сна, особенно когда он лежит с вытянутой над головой рукой или на пораженной конечности. Боль может нарушать повседневные действия пациента и уменьшить активный

диапазон движений, силы руки и функции. 89% пациентов с ИС отмечают преобладание ночной боли в области плеча [17].

При изучении анамнеза развития болезни каждого пациента необходимо также выяснить, есть ли скованность в суставе, слабость или нестабильность, определить точную локализацию боли, ее начало, длительность, интенсивность [36].

Физикальное обследование включает осмотр и пальпацию плечевого сустава, определение диапазона движений в нем. Существует ряд клинических тестов, направленных на установление диагноза. Эти тесты могут спровоцировать боль или выявить силу или слабость околосуставных мышечных структур. К примеру, можно использовать классический тест Нира, когда больного просят сесть на смотровой стол, совершая внутреннее вращение руками. Врач кладет одну руку на лопатку пациента, а другую руку на руку больного ниже локтя и пассивно сгибает плечо вперед. Появление боли при полном сгибании является положительным результатом. Данный тест обладает чувствительностью 75-89%. Следующий тест – выявление болевой дуги, где больной активно поднимает и опускает руку при отведении. Положительным тест считается при возникновении боли на 60° и 120° при движении верхней конечности вверх или вниз, или в обоих случаях. Тест Хокинса–Кеннеди травматолог стоит перед пациентом, рука которого расположена под углом 90°, со сгибанием вперед в локтевом и плечевом суставах и выполнением внутренней ротации в ПС пациента. Появление боли свидетельствует о поражении субакромиальных структур. В клинике также используются и другие тесты: Йокума, Джоба, Кодмана, Гербера, Гилкрита и др. [13].

В практике используются многие показатели оценки состояния ПС. Шкалы DASH, ASES, WORC, SDQ, UCLA, ICF и др. включают в рутинную работу для оценки состояния ПС с любой патологией. Они имеют высокую воспроизводимость, чувствительность и конструктивную валидность. Несмотря на это, данные шкалы широко применяются в оценке состояния ПС при субакромиальном импиджмент-синдроме [26, 42].

В состав клинического обследования необходимо включить определение качества жизни пациента как параметр индивидуального физического и психического благополучия. В настоящее время он является важным компонентом эпиднадзора за состоянием здоровья больного. Оценочные шкалы SF-6D 9 (краткая форма-36, SF-36), EQ-5D, 15 D, QWB, HUI и другие широко применяют опросники, которые охватывает многие показатели, оценивающие физическое функционирование, ролевые ограничения, социальное функционирование, боль, психическое здоровье, жизнеспособность и др. Результаты масштабируются баллами, указывающими на 4 оценки: неудовлетворительная, удовлетворительная, хорошая, отличная [30].

Возможности лучевой диагностики при ИС. В настоящее время отсутствует единый подход к алгоритму лучевой диагностики ранних признаков ИС и разрывов вращательной манжеты плечевого сустава.

В комплекс методов лучевой диагностики входят рентгенография, УЗИ и МРТ, применяемые на раннем сроке заболевания для уточнения анатомического и функционального состояния ПС и исключения наличия повреждений при ИС [16].

Рентгенография ПС считается наиболее простым и информативным методом исследования, который позволяет выявить первичные признаки ИС. На ранней стадии патологии чувствительность данной методики низкая, однако

признаки патологии можно обнаружить и при прогрессировании процесса. Данные изменения проявляются как признаки оссифицирующего тендинита ротаторной манжеты, сужения субакромиального пространства, дегенерации акромиально-ключичного сустава, локального остеопороза и др. Было доказано, что сужение акромиально-плечевого интервала менее 6–7 мм клинически соответствует вывиху сухожилия двуглавой мышцы плеча с наличием всех слоев [4, 41].

Ряд ученых выявили достоверную корреляцию между диагностической эффективностью рентгенографии, стадией ИС и типом анатомической формы акромиона. Для уточнения типа акромиона в литературе предложены многочисленные рентгенологические методики, которые направлены на измерение расстояний и углов и выявление признаков ИС. Вместе с тем диагностическая ценность подобных измерений часто не является однозначной [4, 41]. В.К. Moor et al. (2013) на основе объединения этих признаков предложили использовать критический плечевой угол акромиона (КПУА) [33]. М. Balke et al. (2016) выявили, что значение КПУА, равное 30° и менее, указывает на остеоартроз плечелопаточного сочленения, а 35° и более – на разрыв вращательной манжеты плеча (ВМП) [19]. L. Cherchi et al. (2016) и М. Balke (2016) было отмечено, что ущемляющий акромион выступает латерально, вперед и вниз [22, 19]. В работах В.К. Moor (2014), U.J. Spiegl (2016) и М. Daggett (2017) показано высокое клиническое значение параметра КПУА, составляющего 37,3–38° [34, 40, 24].

Несмотря на это, традиционная рентгенография, позволяющая оценить тип акромиона, состояние субакромиального отдела, наличие дегенеративных нарушений в ключично-акромиальном сочленении, считается малоэффективной в определении хрящевых и мягкотканых структур ПС [37].

МРТ высокоинформативна и чувствительна в диагностике повреждений ротатора, однако имеет ряд ограничений в виде высокой стоимости, длительности процесса исследования, технических сложностей и др.

МРТ в практике является золотым стандартом в определении повреждений ПС. Выявлено, что информативность и чувствительность данного метода при разных повреждениях ротатора высоки (92–96 и 67–84% соответственно). Показано, что диагностические ошибки нередко обусловлены физическими характеристиками оборудования. Воспалительные изменения сухожилий в T1- и T2-взвешенных изображениях нередко имеют схожую картину, вследствие чего у больных с тендинитом при МРТ-исследовании нередко ошибочно диагностируются разрывы ВМП [43]. Во избежание таких ошибок используется комбинация разных изображений в импульсной последовательности. Недостатками МРТ, как считают некоторые авторы, являются длительное время исследования, высокая цена процедуры, технические сложности в процессе участия врача-травматолога в выполнении внутрисуставной инъекции, что ввиду инвазивности МР-артрографии не исключает возможные побочные реакции исследования [29].

Ультразвуковое исследование на сегодняшний день считается предпочтительным методом в диагностике ИС благодаря высокой информативности метода, скорости выполнения, возможности многократного повторения, поэтому широко применяется в клинической практике для обследования больных с патологией ПС. Определение прямых признаков ИС при помощи УЗИ затруднительно, использование УЗИ для визуализации остеофитов неинформативно, что требует дальнейшего изучения возможностей на пути совершенствования УЗИ-методик в этих целях. При этом УЗИ позволяет выявить косвенные признаки субакромиального импиджмент-синдрома.

Современные компьютерные УЗ-аппараты отличаются матричными и высокочастотными датчиками, ультразвуковой и доплерографической возможностями, что существенно повышает точность диагностики с помощью УЗИ в выявлении патологии ПС [3].

В работе F. Desmeules et al. (2004) показана прямая взаимосвязь между скоростью, качеством восстановления акромиально-плечевого интервала после проведенной медицинской реабилитации и улучшением функциональных показателей плечевого сустава [25]. С. Görmeli et al. (2014) показали, что использование метода УЗИ в исследованиях акромиально-плечевого расстояния не имеет четкой взаимосвязи со стадией ИС [27]. При этом точное измерение акромиально-плечевого интервала в процессе исследования вызывает определенные сложности по причине отсутствия распространения УЗ-волн за пределами костных структур [7].

Лучевая диагностика с применением УЗИ или МРТ играет определяющую роль в диагностике причин боли у пациентов при подозрении на повреждение ВМП с учетом доступных цен и отсутствия лучевой нагрузки. Недостатком метода УЗИ можно считать фактор субъективности врачебной оценки в связи с достаточным или недостаточным опытом в области диагностики мышечно-скелетных заболеваний [2].

На основании доступной литературы выявлено, что использование высокочастотной ультразвуковой аппаратуры по точности диагностики поврежденных ПС сопоставимо с МРТ (со специфичностью 91,6–96,4% при УЗИ и 92,8–96,1% – при МРТ). Исследования M. Rutten (2010) и S. Bashir (2014) подтверждают эти выводы [38, 20].

При проведении УЗ-исследования квалифицированным ортопедом-травматологом чувствительность метода при выявлении разрыва ВМП как причины ИС не уступает чувствительности МРТ при проведении такого же исследования рентгенологом. За рубежом наблюдается тенденция к выполнению УЗИ самими травматологами во время приема, так как это сокращает время обследования пациентов с разрывами ВМП и сокращает время выбора соответствующего лечения [31].

Обсуждение. Сложность анатомического строения плечевого сустава вместе с мультифакторностью субакромиального импиджмент-синдрома способствует появлению исследований в области изучения строения структур плечевого сустава и новых способов диагностики повреждений. Отсутствует единый диагностический алгоритм при исследовании пациентов с жалобами на боли в области плечевого сустава для верификации синдрома ущемления ротаторной манжеты плеча, который бы облегчил обнаружение ранних признаков и исключил дополнительные дорогостоящие методы диагностики [2].

Высота субакромиального пространства и структурные изменения в области субакромиальной сумки рассматриваются как начальные признаки дегенеративно-дистрофических процессов. Рентгенография и компьютерная томография дают возможность оценить состояние костных структур плечевого сустава и их анатомическое расположение. За счет внедрения в диагностический алгоритм таких методов визуализации структур плечевого сустава, как МРТ и УЗИ, появляется возможность оптимизации оценки состояния мягкотканых структур ПС, которое невозможно оценить рентгенологически. Информативность и чувствительность МРТ при разных повреждениях ВРМ высоки (92–96 и 67–84% соответственно) [43].

Недостатками МРТ считаются длительное время исследования, высокая цена процедуры, а также необходимость введения контрастного средства

с использованием стандартного набора программ при малоинформативной картине. В случаях, когда при участии врача-травматолога приходится прибегать к внутрисуставному введению контрастного средства, могут возникнуть определенные технические сложности, в том числе некоторые побочные реакции ввиду инвазивности МР-артрографии [35].

Очевидные преимущества УЗИ – доступность и функциональность метода, быстрое получение результатов при высокой информативности (87–94%), а также возможность динамического контроля биомеханических характеристик сустава. При наличии явных преимуществ метод УЗИ имеет некоторые недостатки – невозможность визуализации патологии на самой ранней стадии заболевания (при формировании биохимических изменений тканей и синовиальной жидкости), а также зависимость от профессионального опыта и уровня выполняющего исследование специалиста [21].

Выводы. Анализ информативности методов лучевой диагностики показал, что в выявлении ранних признаков субакромиального импиджмент-синдрома с учетом этиопатогенетических факторов и анатомического строения плечевого сустава оптимальным и предпочтительным является метод ультразвукового исследования, в более сложных и спорных случаях, по определенным показаниям – методы рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. При отсутствии возможностей применения вышеупомянутых высокотехнологичных диагностических методов проводится классическая рентгенография плечевого сустава.

Литература

1. Алиев Р.А., Ахпашев А.А., Звездкина Е.А. Критерии МРТ-диагностики плечевого сустава при адгезивном капсулите // Травма 2018: мультидисциплинарный подход: сб. тезисов Междунар. конф. / Рос. нац. исслед. мед. ун-т имени Н.И. Пирогова. М., 2018. С. 19.
2. Барулин А.Е., Курушина О.В., Думцев В.В. Боль в плече // Медицинский совет. 2017. № 20. С. 50–54. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-50-54.
3. Васильева Л.Н. Технический потенциал ультразвуковой диагностики в медицине // Проблемы научного и внеаучного познания: сб. науч. ст. кафедры философии, социологии и педагогики. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. Вып. 11. С. 165–172.
4. Емельяненко М.В. Оптимизация алгоритма диагностики и мониторинга лечения пациентов с патологическими изменениями сухожилия надостной мышцы при субакромиальном импиджмент синдроме: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 155 с.
5. Емельяненко М.В., Лазко Ф.Л., Гажонова В.Е. Валидация русскоязычной шкалы-опросника уровня боли в плечевом суставе для выявления пациентов с субакромиальным импиджмент-синдромом // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 2. С. 80–94. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-80-94.
6. Казакова С.С. Руднов А.В. Бобровская Е.В. МРТ и КТ в диагностике оссифицирующего капсулита плечевого сустава. Клинический случай // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5 [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29175> (дата обращения: 02.06.2023).
7. Кормилина А.Р. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование при переломах длинных трубчатых костей: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2021. 123 с.
8. Кутя С.А., Ткач А.В. Функциональная анатомия плечевого сустава в норме и при повреждении вращательной манжеты // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019. Т. 9, № 3. С. 61–67.
9. Николаев А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 736 с.
10. Оперативное лечение повреждений вращательной манжеты плечевого сустава / К.А. Егизарян, Г.Д. Лазишвили, А.П. Ратыев и др. // Кафедра травматологии и ортопедии. 2017. Т. 28, № 2. С. 15–18.
11. Оценка эффективности хирургического лечения пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча с использованием транспозиции сухожилия широчайшей

мышцы спины / Д.В. Меньшова, Н.С. Пономаренко, И.А. Куклин и др. // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2022. Т. 7, № 6. С. 250–257.

12. Патология плечевого сустава и мягких тканей: клинические варианты, современные возможности патогенетической терапии / Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Тимофеев В.Т. и др. // Клинический. 2021. Т. 15, № 1–4. С. 47–54.

13. Современные представления о дифференциальной диагностике и лечении пациентов с болю в области плеча / И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, А.Ю. Емелин и др. // РМЖ. 2017. Т. 25, № 9. С. 564–571.

14. Способ лечения пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча: клинический случай / Д.В. Меньшова, И.А. Куклин, Н.С. Пономаренко и др. // Клиническая практика. 2022. Т. 13, № 3. С. 89–94.

15. Ультразвуковая диагностика субакромиального фиброза у пациентов с синдромом ущемления ротаторной манжеты плеча / Андронников Е.А., Диомидова В.Н., Драндров Р.Н. и др. // Acta medica Eurasica. 2023. № 1. С. 11–18. [Электронный ресурс]. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-11-18.

16. Филимонова А.М. Возможности магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной артрографии в диагностике повреждений плечевого сустава: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2015. 22 с.

17. Akhtar M., Karimi H., Gilani S.A. et al. The effectiveness of routine physiotherapy with and without neuromobilization in patients with shoulder impingement syndrome. *J Pak Med Assoc*, 2020, vol. 70(12(B)), pp. 2322–2327. DOI: 10.47391/JPMA.918.

18. AlAnazi A., Alghadir A.H., Gabr S.A. Handgrip Strength Exercises Modulate Shoulder Pain, Function, and Strength of Rotator Cuff Muscles of Patients with Primary Subacromial Impingement Syndrome. *Biomed Res In*, 2022, vol. 30, 9151831. DOI: 10.1155/2022/9151831.

19. Balke M., Liem D., Greshake O. et al. Differences in acromial morphology of shoulders in patients with degenerative and traumatic supraspinatus tendon tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, vol. 24(7), pp. 2200–5. DOI: 10.1007/s00167-014-3499-y. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25547273.

20. Bashir S., Syed R.F., Firdose Kamal Y. et al. Correlation between high-resolution ultrasound and MRI in the diagnosis of rotator cuff rupture. *International Journal of Medical Sciences and Research*, 2014, no. 4, pp. 103–112.

21. Bertoni L., Jacquet-Guibon S., Branly T. et al. An experimentally induced osteoarthritis model in horses performed on both metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints: Technical, clinical, imaging, biochemical, macroscopic and microscopic characterization. *PLoS One*, 2020, vol. 15(6), e0235251. DOI: 10.1371/journal.pone.0235251. PMID: 32584901; PMCID: PMC7316256.

22. Cherchi L., Ciornohac J.F., Godet J. et al. Critical shoulder angle: Measurement reproducibility and correlation with rotator cuff tendon tears. *Orthopaed. Traumatol: Surg. & Res*, 2016, vol. 10(5), pp. 559–562.

23. Creech J.A., Silver S. Shoulder Impingement Syndrome. 2022 Apr 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32119405.

24. Daggett M., Werner B., Collin P. et al. Correlation between glenoid inclination and critical shoulder angle: a radiographic and computed tomography study. *J Shoulder Elbow Surg*, 2015, vol. 24(12), pp. 1948–1953. DOI: 10.1016/j.jse.2015.07.013. Epub 2015 Sep 6. PMID: 26350880.

25. Desmeules F., Minville L., Riederer B. et al. Acromio-humeral distance variation measured by ultrasonography and its association with the outcome of rehabilitation for shoulder impingement syndrome. *Clin J Sport Med*, 2004, vol. 14(4), pp. 197–205. DOI: 10.1097/00042752-200407000-00002. PMID: 15273525.

26. Garving C., Jakob S., Bauer I. et al. Impingement Syndrome of the Shoulder. *Dtsch Arztebl Int.*, 2017, vol. 114(45), pp. 765–776. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0765.

27. Görmeli C., Görmeli G., Yücesoy C. et al. Comparison of the results of ultrasonographic evaluation and arthroscopy in patients scheduled for surgery of the supraspinatus tendon rupture. *Ann Saudi Med*, 2014 vol. 34(6), pp. 522–526. DOI: 10.5144/0256-4947.2014.522. PMID: 25971827. PMCID: PMC6074584.

28. Heron S.R., Woby S.R., Thompson D.P. Comparison of three types of exercise in the treatment of rotator cuff tendinopathy/shoulder impingement syndrome: A randomized controlled trial. *Physiotherapy*, 2017, vol. 103(2), pp. 167–173. DOI: 10.1016/j.physio.2016.09.001.

29. Jensen J., Kristensen M.T., Bak L. et al. MR arthrography of the shoulder; correlation with arthroscopy. *Acta Radiol Open*. 2021, vol. 10(11), 20584601211062059. DOI: 10.1177/20584601211062059. PMID: 34881048. PMCID: PMC8646798.

30. Kaplan R.M., Hays R.D. Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2022, vol. 43, pp. 355–373. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-052120-012811. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34882431.

31. Karuppaiah K., Sinha J. Scaffolds in the management of massive rotator cuff tears: current concepts and literature review. *EFORT Open Rev*, 2019, vol. 4(9), pp. 557–566. DOI: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180040>.
32. Lin D.J., Wong T.T., Kazam J.K. Shoulder Injuries in the Overhead-Throwing Athlete: Epidemiology, Mechanisms of Injury, and Imaging Findings. *Radiology*, 2018, vol. 286(2), pp. 370–387. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170481>.
33. Moor B.K., Bouaicha S., Rothenfluh D.A. et al. Is there an association between the individual anatomy of the scapula and the development of rotator cuff tears or osteoarthritis of the glenohumeral joint? A radiological study of the critical shoulder angle. *Bone Jt J.*, 2013, vol. 95-B(7), pp. 935–941.
34. Moor B.K., Wieser K., Slankamenac K. et al. Relationship of individual scapular anatomy and degenerative rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.*, 2014, vol. 23(4), pp. 536–541. DOI: 10.1016/j.jse.2013.11.008. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480324.
35. Oserowsky A., Layfield L.J., Crim J. Post-arthrogram synovitis: MRI and histopathologic findings. *Skeletal Radiol.*, 2022, vol. 51(1), pp. 219–223. DOI: 10.1007/s00256-021-03877-7. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331550.
36. Pekyavas N.O., Ergun N. Comparison of virtual reality exergaming and home exercise programs in patients with subacromial impingement syndrome and scapular dyskinesis: Short term effect. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2017, vol. 51(3), pp. 238–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.03.008>.
37. Randhawa S., Garvin G., Roth M. et al. Maigne Syndrome – A potentially treatable yet under-diagnosed cause of low back pain: A review. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2022, vol. 35(1), pp. 153–159. DOI: 10.3233/BMR-200297.
38. Rutten M.J., Collins J.M., de Waal Malefijt M. et al. Unsuspected sonographic findings in patients with posttraumatic shoulder complaints. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2010, vol. 38(9), pp. 457–465. DOI: 10.1002/jcu.20745. PMID: 20848574.
39. Saracoglu I., Emuk Y., Taspinar F. Does taping in addition to physiotherapy improve the outcomes in subacromial impingement syndrome? A systematic review. *Physiother Theory Pract*, 2018, vol. 34(4), pp. 251–263. DOI: 10.1080/09593985.2017.1400138.
40. Spiegl U.J., Horan M.P., Smith S.W. et al. The critical shoulder angle is associated with rotator cuff tears and shoulder osteoarthritis and is better assessed with radiographs over MRI. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, vol. 24(7), pp. 2244–2251. DOI: 10.1007/s00167-015-3587-7. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25820655.
41. Terrell S.L., Olson G.E., Lynch J. Therapeutic Exercise Approaches to Nonoperative and Post-operative Management of Femoroacetabular Impingement Syndrome. *J Athl Train*, 2021, vol. 56(1), pp. 31–45. DOI: 10.4085/1062-6050-0488.19.
42. Thamyongki S., Wanitchanon T., Chulsomlee K. et al. The University of California-Los Angeles (UCLA) shoulder scale: translation, reliability and validation of a Thai version of UCLA shoulder scale in rotator cuff tear patients. *BMC musculoskeletal disorders*, 2022, vol. 23(1), p. 65. DOI: 10.1186/s12891-022-05018-0.
43. Zoga A.C., Kamel S.I., Hynes J.P. et al. The Evolving Roles of MRI and Ultrasound in First-Line Imaging of Rotator Cuff Injuries. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, vol. 217(6), pp. 1390–1400. DOI: 10.2214/AJR.21.25606. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161130.

АНДРОНИКОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – заведующий рентгеновским отделением, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (andronnikovevgenij@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-4368>).

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

НИКОЛАЕВ НИКОЛАЙ СТАНИСЛАВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор РАН, главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikolaevns@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>).

ДРАНДРОВ РОДИОН НИКОЛАЕВИЧ – врач ультразвуковой диагностики, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (rdrandrov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-9932>).

ГОГУЛИНА НАТАЛЬЯ ВИТАЛЬЕВНА – врач-рентгенолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (fc@orthoscheb.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7406>).

Evgenii A. ANDRONNIKOV, Valentina N. DIOMIDOVA, Nikolai S. NIKOLAEV,
Rodion N. DRANDROV, Natal'ya V. GOGULINA

INFORMATIVE VALUE OF RADIOLOGICAL METHODS FOR DIAGNOSING SUBACROMIAL IMPINGEMENT SYNDROME

Key words: radiation diagnostics, impingement syndrome, shoulder joint, subacromial fibrosis, rotator cuff, etiopathogenetic factors, anatomical structure of the shoulder joint.

Up to 30% of the adult population suffers from impingement syndrome with severe pain. Detection of the disease in the early stages is difficult. Early diagnosis of the initial signs of degenerative changes in the subacromial space saves the patient from surgery and additional risk of postoperative complications.

The aim of the study is to evaluate the informative value of radiation methods for diagnosing subacromial impingement syndrome based on the analysis of papers published by domestic and foreign authors, depending on etiopathogenetic factors and anatomical structure of the shoulder joint.

Materials and methods. The authors analyzed Russian and foreign publications on anatomical, etiological, pathogenetic, clinical, diagnostic features of subacromial conflict syndrome from databases: e-library (<https://www.elibrary.ru>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) and others. The applied research methods were analysis and synthesis, axiomatic method and abstraction.

Results. The development of subacromial impingement syndrome was revealed to be due to the structural features of the shoulder joint, which differs from other joints in anatomical and functional complexity. At this, changes in the rotator cuff of the shoulder joint develop under the influence of various etiopathogenetic factors, which can be both external (a decrease in subacromial space, an increase in the volume of the coracoacromial arch, instability, overload of the shoulder joint) and internal (changes in vascularization, pathology of collagen fibers' microstructure, degeneration of the tendons in the rotator cuff, etc.) Currently there is no unified approach to the algorithm of radiation diagnosing the early signs of impingement syndrome and injuries to the rotator cuff of the shoulder joint. Although radiography is a simple and informative method to assess the condition of the shoulder joint, its sensitivity at an early stage of impingement syndrome is insufficient. Magnetic resonance imaging is highly informative and sensitive in the diagnosis of injuries to the rotator cuff of the shoulder joint, however, it has a number of limitations, such as the presence of some contraindications, its high cost, protracted examination time, etc. Ultrasound examination is currently considered the preferred method in the diagnosis of impingement syndrome due to its high informative value, speed of execution and the possibility of its repeatability.

Conclusions. The analysis of the informative value of radiation diagnostics methods showed that in identifying the early signs of subacromial impingement syndrome, taking into account etiopathogenetic factors and the anatomical structure of the shoulder joint, the ultrasound method is optimal and preferable; for more complex and controversial cases, according to certain indications, they are the methods of X-ray computer and magnetic resonance imaging. In the absence of the possibility of using high-tech diagnostic methods, classical radiography of the shoulder joint is performed.

References

1. Aliev R.A., Akhpashev A.A., Zvezdkina E.A. *Kriterii MRT-dagnostiki plechevogo sustava pri adgezivnom kapsulite* [Criteria for MRI diagnostics of the shoulder joint in adhesive capsulitis]. *Travma 2018: mult'idistsiplinarny podkhod: sb. tezisev Mezhdunar. konf.* [Proc. of Int. Sci. Conf. «Trauma 2018: a multidisciplinary approach»]. Moscow, 2018, p. 19.
2. Barulin A.E., Kurushina O.V., Dumtsev V.V. *Bol' v pleche* [Shoulder pain]. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, no. 20, pp. 50–54. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-50-54.
3. Vasil'eva L.N. *Tekhnicheskii potentsial ul'trazvukovoy diagnostiki v meditsine* [Technical potential of ultrasound diagnostics in medicine]. *Problemy nauchnogo i vnenauchnogo poznaniya: sb. nauch. st. kafedry filosofii, sotsiologii i pedagogiki* [Problems of scientific and non-scientific knowledge: Sat. scientific articles of the Department of Philosophy, Sociology and Pedagogy]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2022, vol. 11, pp. 165–172.
4. Emel'yanenko M.V. *Optimizatsiya algoritma diagnostiki i monitoringa lecheniya patsientov s patologicheskimi izmeneniyami sukhozhiyia nadostnoy myshtsy pri subakromial'nom impidzhment syndrome: diss. ... cand. med. nauk.* [Optimization of the algorithm for diagnosing and monitoring the treatment of patients with pathological changes in the supraspinatus tendon in subacromial impingement syndrome: Cand. Diss.]. Moscow, 2018, 155 p.

5. Emel'yanenko M.V., Lazko F.L., Gazhonova V.E. *Validatsiya russkoyazychnoy shkaly-oprosnika urovnya boli v plechevom sustave dlya vyyavleniya patsientov s subakromial'nym impidzhment-sindromom* [Validation of the Russian-language scale-questionnaire of the level of pain in the shoulder joint to identify patients with subacromial impingement syndrome]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 2018, vol. 24, no. 2., pp. 80–94. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-80-94.

6. Kazakova S.S., Rudnov A.V., Bobrovskaya E.V. *MPT i KT v diagnostike ossifitsiruyushchego kapsulita plechevogo sustava. Klinicheskiy sluchay* [MPT and CT in the diagnosis of ossifying capsulitis of the shoulder joint. Clinical case]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2019, no. 5. Available at: www.science-education.ru/ru/article/view?id=29175 (Accessed Date 2023, June 5).

7. Kormilina A.R. *Mul'tiparametricheskoe ul'trazvukovoe issledovanie pri perelomakh dlennykh trubchatykh kostey: diss. ... cand. med. nauk.* [Multiparametric ultrasound examination for fractures of long tubular bones: Cand. Diss.]. Kazan, 2021, 123 p.

8. Kutya S.A., Tkach A.V. *Funktsional'naya anatomiya plechevogo sustava v norme i pri povrezhdenii vrashchatel'noy manzhety* [Functional anatomy of the shoulder joint in normal conditions and with damage to the rotator cuff]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 61–67.

9. Nikolaev A.V. *Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya. 3-e izd., ispr. i dop.* [Topographic anatomy and operative surgery: textbook. 3rd ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 736 p.

10. Egiazaryan K.A., Lazishvili G.D., Rat'ev A.P. et al. *Operativnoe lechenie povrezhdeniy vrashchatel'noy manzhety plechevogo sustava* [Surgical treatment of damage to the rotator cuff of the shoulder joint]. *Kafedra travmatologii i ortopedii*, 2017, vol. 28, no. 2, pp. 15–18.

11. Men'shova D.V., Ponomarenko N.S., Kuklin I.A. et al. *Otsenka effektivnosti khirurgicheskogo lecheniya patsientov s massivnymi razryvami sukhozhiily vrashchatel'noy manzhety plecha s ispol'zovaniem transpozitsii sukhozhiilya shirochayshey myshtsy spiny* [Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of patients with massive ruptures of the tendons of the rotator cuff of the shoulder using transposition of the tendon of the latissimus dorsi]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2022, vol. 7, no. 6, pp. 250–257.

12. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T. et al. *Patologiya plechevogo sustava i myagkikh tkaney: klinicheskie varianty, sovremennye vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii* [Pathology of the shoulder joint and soft tissues: clinical options, modern possibilities of pathogenetic therapy]. *Klinitsist*, 2021, vol. 15(1–4), pp. 47–54.

13. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Emelin A.Yu. et al. *Sovremennye predstavleniya o differentsial'noy diagnostike i lechenii patsientov s bol'yu v oblasti plecha* [Modern concepts of differential diagnosis and treatment of patients with shoulder pain]. *RMZh*, 2017, vol. 25, no. 9, pp. 564–571.

14. Men'shova D.V., Kuklin I.A., Ponomarenko N.S. et al. *Sposob lecheniya patsientov s massivnymi razryvami vrashchatel'noy manzhety plecha: klinicheskiy sluchay* [A method of treating patients with massive ruptures of the rotator cuff: a clinical case]. *Klinicheskaya praktika*, 2022, vol. 13, no. 3, pp. 89–94.

15. Andronnikov E.A., Diomidova V.N., Drandrov R.N. et al. *Ul'trazvukovaya diagnostika subakromial'nogo fibroza u patsientov s sindromom ushchemleniya rotatornoy manzhety plecha* [Ultrasound diagnosis of subacromial fibrosis in patients with rotator cuff impingement syndrome]. *Acta medica Eurasica*, 2023, no. 1, pp. 11–18. [Electronic resource]. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/2>. (Accessed 05 June. 2023). DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-11-18.

16. Filimonova A.M. *Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoy tomografii i magnitno-rezonansnoy artrografii v diagnostike povrezhdeniy plechevogo sustava: avtoref. dis. ... cand. med. nauk.* [Possibilities of magnetic resonance imaging and magnetic resonance arthrography in the diagnosis of injuries of the shoulder joint: Abstract of the Cand. Diss.]. Moscow, 2015, 22 p.

17. Akhtar M., Karimi H., Gilani S.A. et al. The effectiveness of routine physiotherapy with and without neuromobilization in patients with shoulder impingement syndrome. *J Pak Med Assoc*, 2020, vol. 70(12(B)), pp. 2322–2327. DOI: 10.47391/JPMA.918.

18. AlAnazi A., Alghadir A.H., Gabr S.A. Handgrip Strength Exercises Modulate Shoulder Pain, Function, and Strength of Rotator Cuff Muscles of Patients with Primary Subacromial Impingement Syndrome. *Biomed Res In*, 2022, vol. 30, 9151831. DOI: 10.1155/2022/9151831.

19. Balke M., Liem D., Greshake O. et al. Differences in acromial morphology of shoulders in patients with degenerative and traumatic supraspinatus tendon tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, vol. 24(7), pp. 2200–5. DOI: 10.1007/s00167-014-3499-y. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25547273.

20. Bashir S., Syed R.F., Firdose Kamal Y. et al. Correlation between high-resolution ultrasound and MRI in the diagnosis of rotator cuff rupture. *International Journal of Medical Sciences and Research*, 2014, no. 4, pp. 103–112.

21. Bertoni L., Jacquet-Guibon S., Branly T. et al. An experimentally induced osteoarthritis model in horses performed on both metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints: Technical, clinical, imaging, biochemical, macroscopic and microscopic characterization. *PLoS One*, 2020, vol. 15(6), e0235251. DOI: 10.1371/journal.pone.0235251. PMID: 32584901; PMCID: PMC7316256.

22. Cherchi L., Ciornohac J.F., Godet J. et al. Critical shoulder angle: Measurement reproducibility and correlation with rotator cuff tendon tears. *Orthopaed. Traumatol: Surg. & Res*, 2016, vol. 10(5), pp. 559–562.
23. Creech J.A., Silver S. Shoulder Impingement Syndrome. 2022 Apr 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32119405.
24. Daggett M., Werner B., Collin P. et al. Correlation between glenoid inclination and critical shoulder angle: a radiographic and computed tomography study. *J Shoulder Elbow Surg*, 2015, vol. 24(12), pp. 1948–1953. DOI: 10.1016/j.jse.2015.07.013. Epub 2015 Sep 6. PMID: 26350880.
25. Desmeules F., Minville L., Riederer B. et al. Acromio-humeral distance variation measured by ultrasonography and its association with the outcome of rehabilitation for shoulder impingement syndrome. *Clin J Sport Med*, 2004, vol. 14(4), pp. 197–205. DOI: 10.1097/00042752-200407000-00002. PMID: 15273525.
26. Garving C., Jakob S., Bauer I. et al. Impingement Syndrome of the Shoulder. *Dtsch Arztebl Int.*, 2017, vol. 114(45), pp. 765–776. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0765.
27. Görmeli C., Görmeli G., Yücesoy C. et al. Comparison of the results of ultrasonographic evaluation and arthroscopy in patients scheduled for surgery of the supraspinatus tendon rupture. *Ann Saudi Med*, 2014 vol. 34(6), pp. 522–526. DOI: 10.5144/0256-4947.2014.522. PMID: 25971827. PMCID: PMC6074584.
28. Heron S.R., Woby S.R., Thompson D.P. Comparison of three types of exercise in the treatment of rotator cuff tendinopathy/shoulder impingement syndrome: A randomized controlled trial. *Physiotherapy*, 2017, vol. 103(2), pp. 167–173. DOI: 10.1016/j.physio.2016.09.001.
29. Jensen J., Kristensen M.T., Bak L. et al. MR arthrography of the shoulder; correlation with arthroscopy. *Acta Radiol Open*. 2021, vol. 10(11), 20584601211062059. DOI: 10.1177/20584601211062059. PMID: 34881048. PMCID: PMC8646798.
30. Kaplan R.M., Hays R.D. Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2022, vol. 43, pp. 355-373. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-052120-012811. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34882431.
31. Karuppaiah K., Sinha J. Scaffolds in the management of massive rotator cuff tears: current concepts and literature review. *EFORT Open Rev*, 2019, vol. 4(9), pp. 557–566. DOI: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180040>.
32. Lin D.J., Wong T.T., Kazam J.K. Shoulder Injuries in the Overhead-Throwing Athlete: Epidemiology, Mechanisms of Injury, and Imaging Findings. *Radiology*, 2018, vol. 286(2), pp. 370–387. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170481>.
33. Moor B.K., Bouaicha S., Rothenfluh D.A. et al. Is there an association between the individual anatomy of the scapula and the development of rotator cuff tears or osteoarthritis of the glenohumeral joint? A radiological study of the critical shoulder angle. *Bone Jt J.*, 2013, vol. 95-B(7), pp. 935–941.
34. Moor B.K., Wieser K., Slankamenac K. et al. Relationship of individual scapular anatomy and degenerative rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.*, 2014, vol. 23(4), pp. 536–541. DOI: 10.1016/j.jse.2013.11.008. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480324.
35. Oserowsky A., Layfield L.J., Crim J. Post-arthrogram synovitis: MRI and histopathologic findings. *Skeletal Radiol.*, 2022, vol. 51(1), pp. 219–223. DOI: 10.1007/s00256-021-03877-7. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331550.
36. Pekyavas N.O., Ergun N. Comparison of virtual reality exergaming and home exercise programs in patients with subacromial impingement syndrome and scapular dyskinesis: Short term effect. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2017, vol. 51(3), pp. 238–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.03.008>.
37. Randhawa S., Garvin G., Roth M. et al. Maigne Syndrome – A potentially treatable yet underdiagnosed cause of low back pain: A review. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2022, vol. 35(1), pp. 153–159. DOI: 10.3233/BMR-200297.
38. Rutten M.J., Collins J.M., de Waal Malefijt M. et al. Unsuspected sonographic findings in patients with posttraumatic shoulder complaints. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2010, vol. 38(9), pp. 457–465. DOI: 10.1002/jcu.20745. PMID: 20848574.
39. Saracoglu I., Emuk Y., Taspinar F. Does taping in addition to physiotherapy improve the outcomes in subacromial impingement syndrome? A systematic review. *Physiother Theory Pract*, 2018, vol. 34(4), pp. 251–263. DOI: 10.1080/09593985.2017.1400138.
40. Spiegl U.J., Horan M.P., Smith S.W. et al. The critical shoulder angle is associated with rotator cuff tears and shoulder osteoarthritis and is better assessed with radiographs over MRI. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, vol. 24(7), pp. 2244–2251. DOI: 10.1007/s00167-015-3587-7. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25820655.
41. Terrell S.L., Olson G.E., Lynch J. Therapeutic Exercise Approaches to Nonoperative and Postoperative Management of Femoroacetabular Impingement Syndrome. *J Athl Train*, 2021, vol. 56(1), pp. 31–45. DOI: 10.4085/1062-6050-0488.19.

42. Thamyongki S., Wanitchanont T., Chulsomlee K. et al. The University of California-Los Angeles (UCLA) shoulder scale: translation, reliability and validation of a Thai version of UCLA shoulder scale in rotator cuff tear patients. *BMC musculoskeletal disorders*, 2022, vol. 23(1), p. 65. DOI: 10.1186/s12891-022-05018-0.

43. Zoga A.C., Kamel S.I., Hynes J.P. et al. The Evolving Roles of MRI and Ultrasound in First-Line Imaging of Rotator Cuff Injuries. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, vol. 217(6), pp. 1390–1400. DOI: 10.2214/AJR.21.25606. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161130.

EVGENII A. ANDRONNIKOV – Head of the Department of Radiation Diagnostics, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, Cheboksary (andronnikovevgenij@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-4368>).

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Pro-paedeutics of Internal Medicine with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

NIKOLAI S. NIKOLAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Medicine, Chuvash State University, Russia Cheboksary (nikolaevns@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>).

RODION N. DRANDROV – Doctor of Ultrasound Diagnostics, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, Cheboksary (rdrandrov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-9932>).

NATAL'YA V. GOGULINA – Radiologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia Cheboksary (fc@orthoscheb.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7406>).

Формат цитирования: Андронников Е.А., Диомидова В.Н., Николаев Н.С., Драндров Р.Н., Гоголина Н.В. Информативность методов лучевой диагностики субакромиального импиджмент-синдрома [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 101–113. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-101-113.

DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-114-123

УДК 577.118:549.232
ББК Е0*725.21-641.2.9:Г126.2Н.В. БУБНОВА, Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, О.Ю. КОСТРОВА,
Г.Ю. СТРУЧКО, А.А. КОТЁЛКИНА, Е.С. САМАКИНА**БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СЕЛЕНА
(обзор литературы)**

Ключевые слова: селен, селенопротеины, антиоксидантный эффект, противоопухолевое действие.

Микро- и макроэлементы играют значительную роль в полноценном функционировании всех органов и систем. К важным эссенциальным микроэлементам относится селен, который имеет определяющее значение во многих физиологических процессах, включая иммунные реакции.

Цель – обобщение имеющихся данных о влиянии селена на функционирование различных органов и систем организма человека.

Материалы и методы. В данном обзоре литературы представлены данные о влиянии на организм селена, опубликованные в отечественных и зарубежных источниках литературы.

Результаты. Селен относится к эссенциальным микроэлементам, входит в состав различных белков и ферментов, которые оказывают цитопротективное, противоопухолевое, антимутагенное действие. Кроме того, селен принимает участие в работе эндокринной, репродуктивной, иммунной и антиоксидантной систем организма, хотя ранее его считали одним из самых токсичных микроэлементов. Много исследований посвящено анализу влияния селена на процессы канцерогенеза и профилактику развития опухолевых процессов различной локализации. Селенсодержащие ферменты играют одну из ведущих ролей в антиканцерогенном действии, так как принимают участие в антиоксидантной защите организма, регулируют апоптоз и пролиферацию клеток, защищают дезоксирибонуклеиновую кислоту от повреждений, влияют на метаболизм и детоксикацию канцерогенов.

Выводы. Изучение противоопухолевого эффекта селена представляет наибольший интерес в настоящее время, так как с каждым годом увеличивается число пациентов с онкопатологией.

Введение. Важные химические элементы, необходимые для обеспечения нормальной жизнедеятельности живых организмов, называются биологически значимыми элементами, которые классифицируются по различным признакам. Например, «школа В.И. Вернадского» различает макроэлементы, концентрация в организме которых составляет более 0,01%, микроэлементы – от 0,00001 до 0,01% и ультрамикроэлементы, содержание которых в организме человека менее 0,000001% [9, 10]. Согласно классификации S. Rilling выделяют четыре элемента – кислород, углерод, водород, азот и относят их к элементам – органогенам, которые составляют 96% массы человеческого тела, а также макроэлементы (4%) и микроэлементы (0,05%) [51]. Иной вариант классификации элементов строится на их физиологической роли: макроэлементы, составляющие основную массу клеток, называются структурными, а микроэлементы разделяются на эссенциальные и условно-эссенциальные. Эссенциальным считается такой химический элемент, при отсутствии которого или снижении его концентрации в организме нарушаются процессы жизнедеятельности. К важным эссенциальным микроэлементам относится селен, который имеет решающую роль во многих физиологических процессах, включая иммунные реакции [50]. В раннее проведенном нами исследовании, посвященном изучению влияния селена на иммунокомпетентные органы при введении уретана, выявлен выраженный иммуномодулирующий эффект [5, 14].

Цель – обобщение имеющихся данных о влиянии селена на функционирование различных органов и систем организма человека.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных источников, опубликованных в базах данных Elibrary и PubMed. Все источники, соответствующие тематике, включены в данный обзор.

Результаты. Источником селена являются продукты питания, и определяемое в них количество напрямую зависит от его уровня в почве. Средний показатель содержания селена в почве равен 0,4 мг/кг [35]. Это значение не постоянно и зависит от состава почвы, уровня органических веществ и количества осадков, характерных для данной территории [60]. Вода в зависимости от месторасположения в гидросфере содержит разное количество селена. Например, морская вода содержит 4000–12000 мкг на 1 л. В быту население использует водопроводную воду, в которой уровень данного микроэлемента находится на минимальном допустимом уровне, по данным Всемирной организации здравоохранения, и равен 10 мкг/л [17, 47]. Согласно данным Института питания Российской академии медицинских наук, более 80% населения обеспечены селеном ниже оптимального уровня [13].

Известны два вида соединений селена: органические, к которым относят селенометионин и селеноцистеин, и неорганические, представленные селенитом и селенатом. В лечебных целях и для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом этого элемента, преимущественно используются его органические формы, так как они хорошо всасываются из пищеварительного тракта. Максимальное количество селенометионина определяют в зерновых культурах, в отличие от селеноцистеина, который содержится преимущественно в продуктах животного происхождения.

При поступлении в организм 50–80% селена абсорбируется тонким кишечником, выводится преимущественно почками и толстым кишечником 60% и 35%, соответственно, а также через слюну и пот в небольшом количестве [4, 29, 49]. Проведенные ранее исследования показывают, что содержание селена в организме значительно снижено у лиц, употребляющих кофе в большом объеме, алкоголь, а также злоупотребляющие курением. Изменение пищевого поведения с преобладанием в рационе питания яиц и риса также связывают с недостатком селена в организме [52].

По данным Всемирной организации здравоохранения, 50–55 мкг селена в сутки считается нормой потребления. Угрозу для здоровья человека представляют как избыток, так и недостаток данного микроэлемента. При употреблении менее 40 мкг селена в сутки развиваются симптомы, характерные для его недостаточности, а при десятикратном увеличении этого значения определяются признаки его передозировки [48, 55, 65]. Болезнь Кашина–Бека, протекающая с признаками остеоартроза с множественной деформацией суставов, позвоночника и конечностей, болезнь Кешана, характеризующаяся сердечной недостаточностью вследствие кардиомиопатии, атрофией, дегенерацией и некрозом суставных хрящей, лихорадкой, наследственная тромбастения – это проявления тяжелого дефицита селена [1, 59]. При незначительном дефиците данного элемента появляются метаболические, гормональные, иммунные и когнитивные нарушения. По данным литературы, при снижении уровня селена является высокая опасность развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, которая снижается при нормализации его уровня [7]. При передозировке селена появляются тошнота, рвота, боли в животе, диарея, выпадение

волос, хрупкость ногтей, периферическая нейропатия, запах чеснока в выделяемом поте и выдыхаемом воздухе. Все эти проявления характерны для селеноза, который свойствен регионам с высоким содержанием селена в почве [1]. Прием биологически активных добавок с высоким содержанием данного микроэлемента может также привести к развитию симптомов селеноза [45].

Селен входит в состав более чем 30 биологически активных соединений и является их неотъемлемой составляющей. Он входит в активные центры ферментов, участвующих в антиоксидантной защите, обмене нуклеиновых кислот, липидов и гормонов [41, 63]. Суммарный показатель уровня селена в теле человека равен 10–14 мг, из которых 3,5–6,5 мг входят в состав обменного пула – селенита, селеноводорода и его производных [19, 38, 39]. Известно, что селен входит в состав более 100 белков [24].

Селеноцистеин играет важную роль в человеческом организме, участвуя в комплексе окислительно-восстановительных реакций, поддержании состава клеточных мембран при злокачественном перерождении определенных видов опухолей [25]. Выделяют несколько типов селенопротеинов, выполняющих различные функции. За доставку селена к тканям и антиоксидантную защиту отвечает селенопротеин-P, он является также маркером для определения уровня селена в организме. Другой тип селенопротеина, регулирующий внутриклеточное равновесие, называют селенопротеин-S. Селенопротеин-H участвует в редокс-зависимой регуляции транскрипции генов глутатиона и отвечает за функцию детоксикации. Антиоксидантную функцию в кардиомиоцитах выполняет селенопротеин-K. Окислительно-восстановительные реакции протекают при участии селенопротеина-W. В исследованиях было доказано защитное действие селена при попадании в организм солей тяжелых металлов и мышьяка [18]. Также было выявлено противоопухолевое и антимуtagenное действие селена по отношению к некоторым органическим веществам и металлам (кадмий, ртуть, свинец) [15, 57].

Немаловажное значение принадлежит селену в работе следующих ферментов: глутатионпероксидазы, йодтирониндейодиназы и тиоредоксинредуктазы [20, 34, 61]. При низком содержании селена уменьшается активность глутатионпероксидазы 1 снижается ее концентрация в сыворотке крови, что можно использовать для оценки насыщения организма селеном. При дефиците глутатионпероксидазы снижается уровень защиты к окислительному стрессу. От активности глутатионпероксидазы и тиоредоксина зависит синтез других природных ферментов, например, супероксиддисмутазы, и при дефиците данного микроэлемента происходит снижение антиоксидантной защиты [26]. Селен является составным элементом йодтирониндейодиназы, которая играет роль в синтезе трийодтиронина, что подтверждает связь между уровнем селена в организме и метаболизмом гормонов щитовидной железы [16]. Сравнительно недавно были определены изоформы селенсодержащей тиоредоксинредуктазы. Основная их роль состоит в регуляции окислительно-восстановительных реакций сульфгидрильных групп в тиоредоксине, который, в свою очередь, участвует в регуляции гомеостаза. Увеличение уровня тиоредоксинредуктазы в тканях и сыворотке крови коррелирует с повышением образования активных метаболитов кислорода, что может свидетельствовать об усилении в тканях процессов окислительного стресса. В регуляции постоянства внутренней среды организма играет немаловажную роль тиоредоксинредуктаза 1 путем регуляции транскрипции опухолевого супрессора p53, активирующего протеин-1, что свидетельствует о возможном механизме антиканцерогенного

действия селена [33]. Существует мнение, что все лечебные эффекты, оказываемые селеном, зависят именно от активности тиоредоксинредуктазы. Метильные группы защищают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) от воздействия канцерогенов, но при дефиците селена эта функция снижается, что увеличивает риск развития повреждений и мутаций [30]. Белок p53 является хранителем генома, и его функция снижается у онкобольных. Основная функция белка p53 – восстановление ДНК, известно, что он также участвует в апоптозе [11]. Активация p53 и репарация ДНК зависят от содержания в организме тиоредоксинредуктазы [28].

Ферменты, содержащие в своем составе селен, обладают антиканцерогенным действием за счет подавления экспрессии онкогенов, ингибирования активности протеинкиназы C, торможения процессов ангиогенеза, повышения активности противоопухолевых клонов естественных киллеров, стимуляции продукции интерлейкина-1 и интерлейкина-2 [8, 12, 21, 27, 44, 54, 56, 58, 66]. В экспериментах *in vitro* было доказано, что для осуществления противоопухолевого эффекта необходимая минимальная доза селена должна составлять не менее 5 мкмоль (394 мкг/л) [23, 31]. Прием метилселеноцистеина у пациентов с раком легких защищает клетки непораженных органов и тканей на фоне химиотерапии [46].

Известно, что при раке предстательной железы, печени, поджелудочной железы, толстого кишечника, легких прием селена способствует значительному снижению роста опухоли [2, 3, 40, 43, 53, 62, 64].

Селен влияет на репродуктивную функцию организма как женщин, так и мужчин, принимает участие в имплантации эмбриона, развитии плаценты, повышении фертильности посредством увеличения подвижности сперматозоидов, синтеза тестостерона и спермы [47].

Высокая биологическая активность органических форм селена, их уникальная антиоксидантная активность, способность защиты от онкологических, кардиологических и нейрогенных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), увеличение продолжительности жизни выявлены в различных исследованиях [6, 22, 32, 36, 37, 42, 67].

Выводы. Таким образом, селен для человека является незаменимым микроэлементом, оказывающим влияние на многие физиологические процессы, принимающим участие в профилактике развития широкого спектра заболеваний. Выраженный противораковый эффект селена представляет наибольший интерес в настоящее время, поскольку новообразования занимают второе место в структуре причин смерти в России.

Литература

1. Бельмер С.В. Некоторые физиологические и клинические аспекты дефицита микроэлементов цинка и селена у детей // Вопросы детской диетологии. 2006. № 5(4). С. 22–24.
2. Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г., Челпик О.Ф. Влияние селенита натрия на канцерогенез предстательной железы и других органов, индуцированных метилнитрозомочевинной и тестостероном у крыс // Вопросы онкологии. 2011. № 4(57). С. 486–492.
3. Болшева Л.З. Влияние каскадоло и селена на возникновение и развитие опухолей молочной железы, индуцированных у крыс *p*-метил-*n*-нитрозомочевинной // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2009. № 2. С. 31–36.
4. Варламова Е.Г., Мальцева В.Н. Уникальность природы микроэлемента селена и его ключевые функции // Биофизика. 2019. № 4. С. 646–660.
5. Влияние селена на показатели периферической крови крыс / Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко и др. // Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию Чуваш. гос. ун-та имени И.Н. Ульянова (Чебоксары, 8–9 апреля 2022 г.). Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. С. 70–73.
6. Гусейнов Т.М., Яхьяева Ф.Р. Селен и старение, роль селена в геронтологических процессах // Биомедицина. 2015. № 4. С. 3–7.

7. Жестяников А. Л. Дисбаланс некоторых макро- и микроэлементов как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы на севере // Экология человека. 2005. № 9. С. 19–25.
8. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков и др. М.: Изд-во КМК, 2000. 537 с.
9. Канжигалина З.К., Касенова Р.К., Орадова А.Ш. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека // Вестник КазНМУ. 2013. № 5(2). С. 88–91.
10. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М.: Медицина, 1985. 288 с.
11. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. Иммуногистохимическая характеристика апоптоза и клеточной пролиферации в тимусе при экспериментальной опухоли толстой кишки // Иммунология. 2012. № 6(33). С. 303–305.
12. Обухова О.А., Курмуков И.А. Селен в онкологии // Онкогинекология. 2019. № 1(29). С. 66–72.
13. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена // Тонкие химические технологии. 2019. № 1(14). С. 5–24.
14. Реакция тучных клеток тимуса при канцерогенезе на фоне питьевого приема селена / Н.В. Бубнова, О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко и др. // Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию Чуваш. гос. ун-та имени И.Н. Ульянова (Чебоксары, 8–9 апреля 2022 г.). Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. С. 217–220.
15. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов // Биомедицинская химия. 2015. № 4(61). С. 449–461.
16. Трошина Е.А., Тянушкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. № 4(14). С. 192–205.
17. Шестакова Т.П. Использование селена в медицинской практике // Русский медицинский журнал. 2017. № 22(25). С. 1654–1659.
18. Andersen O., Nielsen J.B. Effect of simultaneous low level dietary supplementation with inorganic selenium in whole-body, blood and organ levels of toxic metals in mice. *Environ. Health Perspect*, 1994, vol. 102, pp. 321–324. DOI: 10.1289/ehp.94102s3321.
19. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, 2018, vol. 10(9), pp. 1203–1223. DOI: 10.3390/nu10091203-1223.
20. Barchielli G., Capperucci A., Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)*, 2022, vol. 11(2), pp. 251–290. DOI: 10.3390/antiox11020251.
21. Bjorklund G., Aaseth J., Pivina L.M. The role of selenium in cancer prevention. *Science & Healthcare*, 2018, vol. 20, pp. 16–22.
22. Bjorklund G., Shanaida M., Lysiuk R. et al. Selenium: An Antioxidant with a Critical Role in Anti-Aging. *Molecules*, 2022, vol. 27(19), pp. 6613–6623. DOI: 10.3390/molecules27196613.
23. Borella P., Bargellini A., Soffrini V. Selenium interaction with human immune cell functions. In: Coltery Ph., Bratter P., Negretti de Bratter V. et al., eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*. Paris, John Libbey Eurotext, 1998, no. 5, pp. 429–434.
24. Burk R.F., Hill K.E. Regulation of selenoproteins. *Annu. Rev. Nutr.*, 1993, vol. 13, pp. 65–81. DOI: 10.1146/annurev.nu.13.070193.000433.
25. Combs G.F.Jr. Impact of selenium and cancerprevention findings on the nutrition-health paradigm. *Nutr. Cancer*, 2001, vol. 40, pp. 6–11. DOI: 10.1207/S15327914NC401_4.
26. Das K.C., Lewis-Molock Y., White C.W. Elevation of manganese superoxide dismutase gene expression by thioredoxin. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 1997, vol. 17(6), pp. 713–726. DOI: 10.1165/ajrcmb.17.6.2809.
27. Davis C.D., Irons R. Are selenoproteins important for the cancer protective effects of selenium? *Curr. Nutr. Food Sci.*, 2005, vol. 1, pp. 201–214. DOI: 10.2174/157340105774574857.
28. Diwadkar-Navsariwala V., Diamond A.M. The link between selenium and chemoprevention: a case for selenoproteins. *J. Nutr.*, 2004, vol. 134, pp. 2899–2902. DOI: 10.1093/jn/134.11.2899.
29. Duntas L.H., Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*, 2015, vol. 48(93), pp. 756–775. DOI: 10.1007/s12020-014-0477-6.
30. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat. Res.*, 2001, vol. 475, pp. 123–139. DOI: 10.1016/s0027-5107(01)00075-6.
31. Ehudin M.A., Golla U., Trivedi D. et al. Therapeutic Benefits of Selenium in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(14), pp. 7972–8000. DOI: 10.3390/ijms23147972.
32. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R. et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2011, vol. 14(7), pp. 1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275.
33. Gius D., Botero A., Shan S., Curry H.A. Intracellular oxidation/reduction status in the regulation of transcription factors NF-kappaB and AP-1. *Toxicol. Lett.*, 1999, vol. 106, pp. 93–106. DOI: 10.1016/s0378-4274(99)00024-7.
34. Gupta M., Gupta S. An Overview of Selenium Uptake, Metabolism, and Toxicity in Plants. *Front Plant Sci.*, 2017, vol. 11(7), pp. 2074–2086. DOI: 10.3389/fpls.2016.02074.
35. Hartikainen H. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health. *J Trace Elem Med Biol.*, 2005, vol. 18(4), pp. 309–318. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.02.009.
36. Hatfield D.L., Berry M.J., Gladyshev V.N. Selenium: its molecular biology and role in human health. New York Springer, 2006, 419 p.

37. Hori E., Yoshida S., Fuchigami T. et al. Cardiac myoglobin participates in the metabolic pathway of selenium in rats. *Metallomics*, 2018, vol. 10(4), pp. 614–622. DOI: 10.1039/c8mt00011e.
38. Huang J., Xie L., Song A., Zhang C. Selenium Status and Its Antioxidant Role in Metabolic Diseases. *Oxid Med Cell Longev.*, 2022, vol. 2022, pp. 7009863–7009878. DOI: 10.1155/2022/7009863.
39. Janghorbani M., Martin R.F., Kasper L.J. et al. The selenite-exchangeable metabolic pool in humans: a new concept for the assessment of selenium status. *Am J Clin Nutr.*, 1990, vol. 51(4), pp. 670–677. DOI: 10.1093/ajcn/51.4.670.
40. Jia Y., Dai J., Zeng Z. Potential relationship between the selenoproteome and cancer. *Mol Clin Oncol.*, 2020, vol. 13(6), pp. 83–94. DOI: 10.3892/mco.2020.2153.
41. Kieliszek M., Bano I. Selenium as an important factor in various disease states – a review. *EXCLI J.*, 2022, vol. 5(21), pp. 948–966. DOI: 10.17179/excli2022-5137.
42. Leiter O., Zhuo Z., Rust R. et al. Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab.*, 2022, vol. 34(3), pp. 408–423. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.01.005.
43. Lin Y., He F., Lian S. et al. Selenium Status in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), pp. 952–970. DOI: 10.3390/nu14050952.
44. Ma C., Hoffmann P.R. Selenoproteins as regulators of T cell proliferation, differentiation, and metabolism. *Semin Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 115, pp. 54–61. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.11.006.
45. MacFarquhar J.K., Broussard D.L., Melstrom P. et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med.*, 2010, vol. 170(3), pp. 256–261. DOI: 10.1001/archintermed.2009.495.
46. Ma J., Huang J., Sun J. et al. L-Se-methylselenocysteine sensitizes lung carcinoma to chemotherapy. *Cell Prolif.*, 2021, vol. 54(5), pp. 13038–13046. DOI: 10.1111/cpr.13038.
47. Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 2013, vol. 18(3), pp. 3292–3311. DOI: 10.3390/molecules18033292.
48. Minich W.B. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Bi-chemistry (Moscow)*, 2022, vol. 87(Suppl 1), pp. S168–S102. DOI: 10.1134/S0006297922140139.
49. Morán-Serradilla C., Angulo-Elizari E., Henriquez-Figueroa A. et al. Seleno-Metabolites and Their Precursors: A New Dawn for Several Illnesses? *Metabolites*, 2022, vol. 12(9), pp. 874–892. DOI: 10.3390/metabo12090874.
50. Nessel T.A., Gupta V. Selenium. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491483>.
51. Wada O. What are Trace Elements? Their deficiency and excess states. *J. of the Japan Medical Association*, 2003, vol. 129(5), pp. 607–612.
52. Park K., Rimm E., Siscovick D. et al. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. *Nutr Res Pract.*, 2011, vol. 5(4), pp. 357–364. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.4.357.
53. Peters K.M., Carlson B.A., Gladyshev V.N., Tsuji P.A. Selenoproteins in colon cancer. *Free Radic Biol Med.*, 2018, vol. 127, pp. 14–25. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.075.
54. Rataan A.O., Geary S.M., Zakharia Y. et al. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(4), pp. 2215–2218. DOI: 10.3390/ijms23042215.
55. Rayman M.P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*, 2020, vol. 19(1), pp. 9–14. DOI: 10.1007/s42000-019-00125-5.
56. Schrauzer G.N. Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci.*, 2000, vol. 57(13-14), pp. 1864–1873. DOI: 10.1007/PL00000668.
57. Selamoglu Z. Selenium compounds for fish health: An update. *J. Survey in Fisheries Sci.*, 2018, vol. 4(2), pp. 1–4. DOI: 10.18331/SFS2018.4.2.1.
58. Seo Y.R., Kelley M.R., Smith M.L. Selenomethionine regulation of p53 by a ref1-dependent redox mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, vol. 99(22), pp. 14548–53. DOI: 10.1073/pnas.212319799.
59. Shreenath A.P., Ameer M.A., Dooley J. Selenium Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482260>.
60. Sors T.G., Ellis D.R., Na G.N. Et al. Analysis of sulfur and selenium assimilation in Astragalus plants with varying capacities to accumulate selenium. *Plant J.*, 2005, vol. 42(6), pp. 785–797. DOI: 10.1111/j.1365-3113X.2005.02413.x.
61. Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F. et al. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J Biol Chem.*, 1999, vol. 274(35), pp. 24522–24530. DOI: 10.1074/jbc.274.35.24522.
62. Tian J., Wei X., Zhang W., Xu A. Effects of Selenium Nanoparticles Combined with Radiotherapy on Lung Cancer Cells. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2020, vol. 8, pp. 598997. DOI: 10.3389/fbioe.2020.598997.
63. Tsuji P.A., Santesmasses D., Lee B.J. et al. Historical Roles of Selenium and Selenoproteins in Health and Development: The Good, the Bad and the Ugly. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 23(1), pp. 5–25. DOI: 10.3390/ijms23010005.
64. Wang H., Hsia S., Wu T.H., Wu C.J. Fish Oil, Se Yeast, and Micronutrient-Enriched Nutrition as Adjuvant Treatment during Target Therapy in a Murine Model of Lung Cancer. *Mar Drugs*, 2021, vol. 19(5), pp. 262–275. DOI: 10.3390/md19050262.
65. Winkel L.H., Johnson C.A., Lenz M. et al. Environmental selenium research: from microscopic processes to global understanding. *Environ Sci Technol.*, 2012, vol. 46(2), pp. 571–580. DOI: 10.1021/es203434d.

66. Wu W., Li D., Feng X. et al. A pan-cancer study of selenoprotein genes as promising targets for cancer therapy. *BMC Med Genomics*, 2021, vol. 14(1), pp. 78–92. DOI: 10.1186/s12920-021-00930-1.

67. Zhao M., Hou Y., Fu X. et al. Selenocystine inhibits JEG-3 cell growth in vitro and in vivo by triggering oxidative damage-mediated S-phase arrest and apoptosis. *J. Cancer Res Ther.*, 2018, vol. 14(7), pp. 1540–1548. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_864_17.

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

КОТЁЛКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

САМАКИНА ЕКАТЕРИНА СТАНИСЛАВОВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ekaterina1996.96@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

Natalia V. BUBNOVA, Natalia Yu. TIMOFEEVA, Olga Yu. KOSTROVA, Gleb Yu. STRUCHKO, Anastasiia A. KOTELKINA, Ekaterina S. SAMAKINA

THE BIOLOGICAL ROLE OF SELENIUM (literature review)

Key words: selenium, selenoproteins, antioxidant effect, antitumor effect.

Micro- and macroelements play a significant role in the unimpaired functioning of all organs and systems. Important essential trace elements include selenium, which plays a crucial role in many physiological processes, including immune responses.

The purpose is to generalize available data on the effect of selenium on the functioning of various organs and systems of the human body.

Materials and methods. *This literature review presents data on the effect of selenium on the body, published in domestic and foreign literature sources.*

Results. *Selenium belongs to essential trace elements; it is a part of various proteins and enzymes that have cytoprotective, antitumor, antimutagenic effects. In addition, selenium participates in the functioning of the body's endocrine, reproductive, immune and antioxidant systems, although it was previously considered one of the most toxic trace elements. Many studies have been devoted to the analysis of selenium's effect on the processes of carcinogenesis and prevention of the development of tumor processes of various localization. Selenium-containing enzymes play one of the leading roles in anti-carcinogenic action, as they take part in the antioxidant defense of the body, regulate apoptosis and cell proliferation, protect desoxyribonucleic acid from damage, affect the metabolism and detoxification of carcinogens.*

Conclusions. *The study of selenium's antitumor effect is of the greatest interest at present, since the number of patients with oncopathology is increasing every year.*

References

1. Bel'mer S.V. *Nekotorye fiziologicheskie i klinicheskie aspekty defitsita mikroelementov tsinka i selena u detei* [Some physiological and clinical aspects of zinc and selenium micronutrient deficiency in children]. *Voprosy detskoj dietologii*, 2006, no. 5(4), pp. 22–24.

2. Bepalov V.G., Panchenko A.V., Murazov Ya.G., Chepik O.F. *Vliyanie selenita natriya na kancerogenez predstate'noi zhelezy i drugikh organov, indutsirovannykh metilnitrozomochevinoi i testosteronom*

u kryz [The effect of sodium selenite on the carcinogenesis of the prostate gland and other organs induced by methyl nitrosourea and testosterone in rats]. *Voprosy onkologii*, 2011, no. 4(57), pp. 486–492.

3. Bolieva L.Z. *Vliyaniye kaskatola i selena na vozniknoveniye i razvitiye opukholei molochnoi zhelezy, indutsirovannykh u kryz n-metil-n-nitrozomochevinoi* [The effect of cascatal and selenium on the occurrence and development of breast tumors induced in rats by n-methyl-n-nitrosourea]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2009, no. 2, pp. 31–36.

4. Varlamova E.G., Mal'tseva V.N. *Unikal'nost' prirody mikroelementa selena i ego klyucheveye funktsii* [The uniqueness of the nature of the trace element selenium and its key functions]. *Biofizika*, 2019, no. 4, pp. 646–660.

5. Timofeeva N.Yu., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu. et al. *Vliyaniye selena na pokazateli perifericheskoi krovi kryz* [The effect of selenium on the peripheral blood parameters of rats]. In: *Meditsinskaya nauka i praktika: mezhdistsiplinarnyi dialog: sb. st. Mezhdunar. nauch-prakt. konf., posvyashch. 55-letiyu Chuvash. gos. un-ta imeni I.N. Ul'yanova* [Proc. of Russ. Sci. Conf. «Medical science and practice: interdisciplinary dialogue»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2022, pp. 70–73.

6. Guseinov T.M., Yakh'yaeva F.R. *Selen i starenie, rol' selena v gerontologicheskikh protsessakh* [Selenium and aging, the role of selenium in gerontological processes]. *Biomeditsina*, 2015, no. 4, pp. 3–7.

7. Zhestyanikov A. L. *Disbalans nekotorykh makro- i mikroelementov kak faktor riska zabolevaniy serdechno-sosudistoi sistemy na severe* [Imbalance of some macro- and microelements as a risk factor for diseases of the cardiovascular system in the North]. *Ekologiya cheloveka*, 2005, no. 9, pp. 19–25.

8. Kudrin A.V., Skal'nyi A.V., Zhavoronkov A.A. et al. *Immunofarmakologiya mikroelementov* [Immunopharmacology of trace elements]. Moscow, KMK Publ., 2000, 537 p.

9. Kanzhigalina Z.K., Kasenova R.K., Oradova A.Sh. *Biologicheskaya rol' i znachenie mikroelementov v zhiznedeyatel'nosti cheloveka* [Biological role and importance of trace elements in human life]. *Vestnik KazNMU*, 2013, no. 5(2), pp. 88–91.

10. Moskalev Yu.I. *Mineral'nyi obmen* [Mineral exchange]. Moscow, Meditsina Publ., 1985, 288 p.

11. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu. *Immunogistokhimicheskaya kharakteristika apoptoza i kletochnoi proliferatsii v timuse pri eksperimental'noi opukholi tolstoii kishki* [Immunohistochemical characteristics of apoptosis and cell proliferation in the thymus in experimental colon tumor]. *Immunologiya*, 2012, no. 6(33), pp. 303–305.

12. Obukhova O.A., Kurmukov I.A. *Selen v onkologii* [Selenium in oncology]. *Onkoginekologiya*, 2019, no. 1(29), pp. 66–72.

13. Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. *Metabolizm i mekhanizm toksichnosti selenosoderzhashchikh preparatov, ispol'zuemykh dlya korrektsii defitsita mikroelementa selena* [Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing drugs used to correct the deficiency of the trace element selenium]. *Tonkie khimicheskie tekhnologii*, 2019, no. 1(14), pp. 5–24.

14. Bubnova N.V., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu. et al. *Reaktsiya tuchnykh kletok timusa pri kantserogeneze na fone pit'evogo priema selena* [Reaction of thymus mast cells during carcinogenesis against the background of drinking selenium]. In: *Meditsinskaya nauka i praktika: mezhdistsiplinarnyi dialog: sb. st. Mezhdunar. nauch-prakt. konf., posvyashch. 55-letiyu Chu-vash. gos. un-ta imeni I.N. Ul'yanova*. [Proc. of Russ. Sci. Conf. «Medical science and practice: interdisciplinary dialogue»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2022, pp. 217–220.

15. Rusetskaya N.Yu., Borodulin V.B. *Biologicheskaya aktivnost' selenoorganicheskikh soedinenii pri intoksikatsii solyami tyazhelykh metallov* [Biological activity of selenium-organic compounds during intoxication with heavy metal salts]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2015, no. 4(61), pp. 449–461.

16. Troshina E.A., Senyushkina E.S., Terekhova M.A. *Rol' selena v patogeneze zabolevaniy shchitovidnoi zhelezy* [The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2018, no. 4(14), pp. 192–205.

17. Shestakova T.P. *Ispol'zovanie selena v meditsinskoj praktike* [The use of selenium in medical practice]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2017, no. 22(25), pp. 1654–1659.

18. Andersen O., Nielsen J.B. Effect of simultaneous low level dietary supplementation with inorganic selenium in whole-body, blood and organ levels of toxic metals in mice. *Environ. Health Perspect*, 1994, vol. 102, pp. 321–324. DOI: 10.1289/ehp.941102s3321.

19. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, 2018, vol. 10(9), pp. 1203–1223. DOI: 10.3390/nu10091203-1223.

20. Barchielli G., Capperucci A., Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)*, 2022, vol. 11(2), pp. 251–290. DOI: 10.3390/antiox11020251.

21. Bjorklund G., Aaseth J., Pivina L.M. The role of selenium in cancer prevention. *Science & Healthcare*, 2018, vol. 20, pp. 16–22.

22. Bjorklund G., Shanaida M., Lysiuk R. et al. Selenium: An Antioxidant with a Critical Role in Anti-Aging. *Molecules*, 2022, vol. 27(19), pp. 6613–6623. DOI: 10.3390/molecules27196613.

23. Borella P., Bargellini A., Solfrini V. Selenium interaction with human immune cell functions. In: *Collery Ph., Bratter P., Negretti de Bratter V. et al., eds. Metal Ions in Biology and Medicine*. Paris, John Libbey Eurotext, 1998, no. 5, pp. 429–434.

24. Burk R.F., Hill K.E. Regulation of selenoproteins. *Annu. Rev. Nutr.*, 1993, vol. 13, pp. 65–81. DOI: 10.1146/annurev.nu.13.070193.000433.

25. Combs G.F.Jr. Impact of selenium and cancerprevention findings on the nutrition-health paradigm. *Nutr. Cancer*, 2001, vol. 40, pp. 6–11. DOI: 10.1207/S15327914NC401_4.
26. Das K.C., Lewis-Molock Y., White C.W. Elevation of manganese superoxide dismutase gene expression by thioredoxin. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 1997, vol. 17(6), pp. 713–726. DOI: 10.1165/ajrcmb.17.6.2809.
27. Davis C.D., Irons R. Are selenoproteins important for the cancer protective effects of selenium? *Curr. Nutr. Food Sci*, 2005, vol. 1, pp. 201–214. DOI: 10.2174/157340105774574857.
28. Diwadkar-Navsariwala V., Diamond A.M. The link between selenium and chemoprevention: a case for selenoproteins. *J. Nutr.*, 2004, vol. 134, pp. 2899–2902. DOI: 10.1093/jn/134.11.2899.
29. Duntas L.H., Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*, 2015, vol. 48(93), pp. 756–775. DOI: 10.1007/s12020-014-0477-6.
30. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat. Res.*, 2001, vol. 475, pp. 123–139. DOI: 10.1016/s0027-5107(01)00075-6.
31. Ehudin M.A., Golla U., Trivedi D. et al. Therapeutic Benefits of Selenium in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(14), pp. 7972–8000. DOI: 10.3390/ijms23147972.
32. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R. et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2011, vol. 14(7), pp. 1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275.
33. Gius D., Botero A., Shan S., Curry H.A. Intracellular oxidation/reduction status in the regulation of transcription factors NF-kappaB and AP-1. *Toxicol. Lett.*, 1999, vol. 106, pp. 93–106. DOI: 10.1016/s0378-4274(99)00024-7.
34. Gupta M., Gupta S. An Overview of Selenium Uptake, Metabolism, and Toxicity in Plants. *Front Plant Sci.*, 2017, vol. 11(7), pp. 2074–2086. DOI: 10.3389/fpls.2016.02074.
35. Hartikainen H. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health. *J Trace Elem Med Biol.*, 2005, vol. 18(4), pp. 309–318. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.02.009.
36. Hatfield D.L., Berry M.J., Gladyshev V.N. Selenium: its molecular biology and role in human health. New York Springer, 2006, 419 p.
37. Hori E., Yoshida S., Fuchigami T. et al. Cardiac myoglobin participates in the metabolic pathway of selenium in rats. *Metallomics*, 2018, vol. 10(4), pp. 614–622. DOI: 10.1039/c8mt00011e.
38. Huang J., Xie L., Song A., Zhang C. Selenium Status and Its Antioxidant Role in Metabolic Diseases. *Oxid Med Cell Longev.*, 2022, vol. 2022, pp. 7009863–7009878. DOI: 10.1155/2022/7009863.
39. Janghorbani M., Martin R.F., Kasper L.J. et al. The selenite-exchangeable metabolic pool in humans: a new concept for the assessment of selenium status. *Am J Clin Nutr.*, 1990, vol. 51(4), pp. 670–677. DOI: 10.1093/ajcn/51.4.670.
40. Jia Y., Dai J., Zeng Z. Potential relationship between the selenoproteome and cancer. *Mol Clin Oncol.*, 2020, vol. 13(6), pp. 83–94. DOI: 10.3892/mco.2020.2153.
41. Kieliszek M., Bano I. Selenium as an important factor in various disease states – a review. *EXCLI J.*, 2022, vol. 5(21), pp. 948–966. DOI: 10.17179/excli2022-5137.
42. Leiter O., Zhuo Z., Rust R. et al. Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab.*, 2022, vol. 34(3), pp. 408–423. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.01.005.
43. Lin Y., He F., Lian S. et al. Selenium Status in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), pp. 952–970. DOI: 10.3390/nu14050952.
44. Ma C., Hoffmann P.R. Selenoproteins as regulators of T cell proliferation, differentiation, and metabolism. *Semin Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 115, pp. 54–61. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.11.006.
45. MacFarquhar J.K., Broussard D.L., Melstrom P. et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med.*, 2010, vol. 170(3), pp. 256–261. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.495.
46. Ma J., Huang J., Sun J. et al. L-Se-methylselenocysteine sensitizes lung carcinoma to chemotherapy. *Cell Prolif.*, 2021, vol. 54(5), pp. 13038–13046. DOI: 10.1111/cpr.13038.
47. Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 2013, vol. 18(3), pp. 3292–3311. DOI: 10.3390/molecules18033292.
48. Minich W.B. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochemistry (Mosc)*, 2022, vol. 87(Suppl 1), pp. S168–S102. DOI: 10.1134/S0006297922140139.
49. Morán-Serradilla C., Angulo-Elizari E., Henriquez-Figueroa A. et al. Seleno-Metabolites and Their Precursors: A New Dawn for Several Illnesses? *Metabolites*, 2022, vol. 12(9), pp. 874–892. DOI: 10.3390/metabo12090874.
50. Nessel T.A., Gupta V. Selenium. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491483>.
51. Wada O. What are Trace Elements? Their deficiency and excess states. *J. of the Japan Medical Association*, 2003, vol. 129(5), pp. 607–612.
52. Park K., Rimm E., Siscovick D. et al. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. *Nutr Res Pract.*, 2011, vol. 5(4), pp. 357–64. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.4.357.
53. Peters K.M., Carlson B.A., Gladyshev V.N., Tsuji P.A. Selenoproteins in colon cancer. *Free Radic Biol Med.*, 2018, vol. 127, pp. 14–25. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.075.
54. Rataan A.O., Geary S.M., Zakharia Y. et al. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(4), pp. 2215–2218. DOI: 10.3390/ijms23042215.

55. Rayman M.P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*, 2020, vol. 19(1), pp. 9–14. DOI: 10.1007/s42000-019-00125-5.
56. Schrauzer G.N. Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci.*, 2000, vol. 57(13-14), pp. 1864–1873. DOI: 10.1007/PL00000668.
57. Selamoglu Z. Selenium compounds for fish health: An update. *J. Survey in Fisheries Sci.*, 2018, vol. 4(2), pp. 1–4. DOI: 10.18331/SFS2018.4.2.1.
58. Seo Y.R., Kelley M.R., Smith M.L. Selenomethionine regulation of p53 by a ref1-dependent redox mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, vol. 99(22), pp. 14548–53. DOI: 10.1073/pnas.212319799.
59. Shreenath A.P., Ameer M.A., Dooley J. Selenium Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482260>.
60. Sors T.G., Ellis D.R., Na G.N. Et al. Analysis of sulfur and selenium assimilation in Astragalus plants with varying capacities to accumulate selenium. *Plant J.*, 2005, vol. 42(6), pp. 785–97. DOI: 10.1111/j.1365-3113X.2005.02413.x.
61. Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F. et al. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J Biol Chem.*, 1999, vol. 274(35), pp. 24522–24530. DOI: 10.1074/jbc.274.35.24522.
62. Tian J., Wei X., Zhang W., Xu A. Effects of Selenium Nanoparticles Combined with Radiotherapy on Lung Cancer Cells. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2020, vol. 8, pp. 598997. DOI: 10.3389/fbioe.2020.598997.
63. Tsuji P.A., Santesmasses D., Lee B.J. et al. Historical Roles of Selenium and Selenoproteins in Health and Development: The Good, the Bad and the Ugly. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 23(1), pp. 5–25. DOI: 10.3390/ijms23010005.
64. Wang H., Hsia S., Wu T.H., Wu C.J. Fish Oil, Se Yeast, and Micronutrient-Enriched Nutrition as Adjuvant Treatment during Target Therapy in a Murine Model of Lung Cancer. *Mar Drugs*, 2021, vol. 19(5), pp. 262–275. DOI: 10.3390/md19050262.
65. Winkel L.H., Johnson C.A., Lenz M. et al. Environmental selenium research: from microscopic processes to global understanding. *Environ Sci Technol.*, 2012, vol. 46(2), pp. 571–580. DOI: 10.1021/es203434d.
66. Wu W., Li D., Feng X. et al. A pan-cancer study of selenoprotein genes as promising targets for cancer therapy. *BMC Med Genomics*, 2021, vol. 14(1), pp. 78–92. DOI: 10.1186/s12920-021-00930-1.
67. Zhao M., Hou Y., Fu X. et al. Selenocystine inhibits JEG-3 cell growth in vitro and in vivo by triggering oxidative damage-mediated S-phase arrest and apoptosis. *J. Cancer Res Ther.*, 2018, vol. 14(7), pp. 1540–1548. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_864_17.

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

ANASTASIIA A. KOTELKINA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

EKATERINA S. SAMAKINA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

Формат цитирования: Бубнова Н.В., Тимофеева Н.Ю., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А., Самакина Е.С. Биологическая роль селена (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 114–123. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/11>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-114-123.

DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-124-138

УДК 616.895-02:616.441-008.64-085.214

ББК Р415.21-527.02+Р64-52

Е.Е. НИКОЛАЕВ, А.В. ГОЛЕНКОВ, И.В. МАДЯНОВ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В КОНТЕКСТЕ ВЛИЯНИЯ НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС

Ключевые слова: литий, щитовидная железа, гипотиреоз, зоб, биполярное аффективное расстройство.

Литий обладает широким спектром полезных фармакологических эффектов и у некоторых пациентов с биполярным аффективным расстройством является практически безальтернативным препаратом. В то же время литий способен вызывать изменения структуры и функции щитовидной железы. Гипотиреоз и зоб являются наиболее распространенными нарушениями щитовидной железы у пациентов, получающих длительную терапию литием. В связи с этим у психиатров может возникнуть сомнения относительно безопасности назначения лития людям с патологией щитовидной железы. Дополнительные трудности могут возникнуть при обнаружении у пациента литий-индуцированных нарушений щитовидной железы. Данная тема недостаточно подробно освещена в отечественных руководствах по психиатрии. Поэтому целью данной статьи стал обзор современных литературных источников по действию лития на щитовидную железу, рекомендациям по мониторингу литий-индуцированных нарушений щитовидной железы и способам коррекции возникающей патологии. В статье обсуждаются возможные механизмы нарушения структуры и функционирования щитовидной железы во время лечения литием. Приводятся данные литературы о влиянии пола, этноса и длительности терапии литием на возникновение тиреоидной патологии. В статье представлен алгоритм безопасного применения препаратов лития в аспекте патологии щитовидной железы. Если при первоначальном обследовании функция щитовидной железы незначительно снижена, при необходимости можно назначать литий, но гипотиреоз следует лечить левотироксином натрия. При наличии трудно поддающегося коррекции гипотиреоза рекомендуется выбрать другой стабилизатор настроения. Препараты лития являются важнейшей составляющей в комплексном лечении биполярного аффективного расстройства. Отказ от терапии из-за развившейся тиреоидной патологии, которая удовлетворительно корректируется медикаментозно и чаще имеет преходящий характер, не обоснован. Для безопасного лечения литием важно своевременно проводить мониторинг основных показателей щитовидной железы до начала терапии и в ходе ее.

Введение. После Второй мировой войны австралийский психиатр Джон Фредерик Джозеф Кейд в заброшенной кладовке психиатрической больницы собирал пробы мочи пациентов с различными психическими расстройствами. Он пытался выявить выделяющуюся с мочой субстанцию, которая могла бы коррелировать с психическими симптомами. Врач вводил мочу в брюшную полость морских свинок и повышал дозу вплоть до летальной. Моча больных манией оказалась наиболее токсичной для животных. Затем Кейд обнаружил, что применявшийся с девятнадцатого столетия при лечении подагры карбонат лития не только снижает токсичность образцов мочи, но и в высоких дозах успокаивает морских свинок. Чтобы установить безопасную дозу, Кейд опробовал препарат на себе, а затем приступил к лечению десяти пациентов с манией. Большинство из этих пациентов раньше в течение многих лет регулярно попадало в психиатрический стационар. В ходе терапии литием у половины из них состояние настолько улучшилось, что они смогли вернуться домой к нормальной жизни [23]. Результаты данного открытия по применению лития для лечения пациентов с маниакальными эпизодами биполярного аффективного расстройства (БАР) были опубликованы Кейдом в 1949 г. [21].

Несмотря на все более широкое внедрение в последнее время в практику лечения БАР атипичных антипсихотиков, интерес к литию и его востребованность в клинической практике в различных странах не только не падают, но и даже возрастают. Так, количество новых публикаций, найденных по запросу «lithium» по году издания в англоязычной медицинской базе «PubMed», в 2021 г. по сравнению с 2011 г. выросло два с половиной раза.

На сегодняшний день литий обладает доказанной эффективностью в лечении маниакальных эпизодов БАР, а также при поддерживающей терапии маниакальных и, в меньшей степени, депрессивных эпизодов. Помимо этого литий применяется при терапии депрессивных эпизодов БАР и как средство аугментации антидепрессантов при лечении униполярной депрессии [9]. Также известно о существенном снижении риска суицида у пациентов с расстройствами настроения при длительном лечении литием [54].

Актуальность. Обладая целым спектром полезных фармакологических эффектов в психиатрии и являясь практически безальтернативным препаратом у некоторых пациентов с БАР, литий имеет способность вызывать немалое число серьезных побочных явлений. Кроме того, данный препарат имеет узкое «терапевтическое окно». Это означает, что необходимая для терапевтического эффекта концентрация лития очень близка к той, которая способна вызывать нежелательные реакции.

Одной из систем организма, на которую литий оказывает влияние, является эндокринная. В англоязычных литературных источниках широко представлены нарушения щитовидной железы (ЩЖ), ассоциированные с приемом лития. В русскоязычной медицинской литературе данная тема также освещена [7]. Однако в некоторых руководствах она не освещена вовсе [1] или описана недостаточно подробно.

В процессе клинической работы у ряда психиатров могут возникать сомнения относительно безопасности назначения лития пациентам с выявленной патологией ЩЖ. Отчасти это обусловлено недостаточной представленностью данной темы в современных руководствах и пособиях по психиатрии, а также противоречивой информацией, содержащейся в различных источниках. Так, в одном из отечественных руководств по психофармакотерапии среди противопоказаний к назначению лития нет нарушения функции ЩЖ [2]. Однако на сайте Государственного реестра лекарственных средств в официальной инструкции к зарегистрированному в России торговому наименованию карбоната лития содержится следующая информация: противопоказанием к назначению лития карбоната является нелеченный или не поддающийся компенсации гипотиреоз [4]. Стоит отметить, что данным пунктом инструкция была дополнена лишь в 2015 г.

Дополнительные трудности могут возникать, когда у принимающего литий пациента обнаруживается литий-индуцированная патология ЩЖ. В данном случае перед врачом встает вопрос о безопасности продолжения терапии литием.

Таким образом, тема безопасного применения препаратов лития в аспекте патологии ЩЖ является весьма актуальной и востребованной в современной клинической практике психиатра. Поэтому **целью данной статьи** стал обзор современных литературных источников по действию лития на ЩЖ, рекомендациям по мониторингу литий-индуцированных нарушений ЩЖ и способам коррекции возникающей патологии.

ЩЖ и аффективные расстройства. Известно, что тиреотоксикоз в результате преходящего повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) может способствовать развитию маниакальной симптоматики при БАР [40]. Литий

обладает мощным кратковременным антитиреоидным эффектом, и это может объяснять его антиманиакальное действие [14]. Так, в течение первого месяца лечения литием снижение уровней трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) достоверно коррелировало с уменьшением аффективных симптомов. Многоуровневые модели продемонстрировали, что уровни Т4 и лития в сыворотке были соответственно положительно и отрицательно связаны с психотическими симптомами при БАР [40].

Вклад гормонов ЩЖ в патогенез аффективных расстройств подтверждается и результатами рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), которое показало пользу дополнительной терапии левотироксином натрия в облегчении резистентной депрессии, сокращении времени в смешанных состояниях при БАР и увеличении времени эутимии [56]. Однако сведения об эффективности augmentation тиреоидными гормонами основной антидепрессивной терапии остаются противоречивыми в связи с отсутствием репрезентативных с точки зрения доказательной медицины проспективных исследований и метаанализов [6].

Представляют интерес данные о том, что вероятное наличие у пациента аутоиммунного тиреоидита, о котором свидетельствует присутствие антитиреоидных антител, может предрасполагать к подтипам БАР преимущественно с депрессивными симптомами [25].

Литий-индуцированная тиреоидная патология. Впервые влияние лития на ЩЖ было описано M. Schou et al. (1968). Почти у 4% его пациентов с БАР, получавших литий сроком от пяти месяцев до двух лет, развился эутиреоидный зоб. Прекращение приема препарата приводило к исчезновению зоба [51]. Спустя несколько лет группа исследователей сделала вывод о том, что до 2% пациентов, принимающих литий, могут иметь клинические признаки нарушенной функции ЩЖ [16].

На сегодняшний день в современной англоязычной литературе широко описана литий-индуцированная патология ЩЖ. К основным нарушениям относятся увеличение ЩЖ (зоб), гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит. При этом гипотиреоз и зоб являются наиболее распространенными аномалиями ЩЖ у пациентов, получающих длительную терапию литием [28, 30]. Важно, что данные нарушения могут возникать, несмотря на нормальный уровень лития в плазме [11].

Исследование китайских специалистов показало, что у принимающих литий пациентов были более высокая частота зоба и более высокий средний уровень ТТГ по сравнению с таковыми в контрольной группе [41]. Уровни ТТГ и объем ЩЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) также были значительно выше у подростков с аффективными расстройствами, получавших литий, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, принимавших другие стабилизаторы настроения [52]. Специалисты из Германии выявили, что объем ЩЖ был значительно больше, а зоб по данным УЗИ чаще диагностировался в группе пациентов, получавших литий, чем в контрольной группе [15]. В исследовании польских ученых показана значительная связь между длительным лечением литием при БАР и повышением ТТГ и Т4, снижением Т3, увеличением объема ЩЖ и более частым диффузным и узловым зобом. При этом структурные изменения железы не были связаны с концентрацией гормонов в крови [32]. В другой работе подчеркнуто, что увеличение ЩЖ и различные изменения уровней тиреоидных гормонов и ТТГ у некоторых пациентов с БАР могут присутствовать еще до начала лечения литием и значимо нарастать при его приеме [47].

По данным разных авторов, зоб возникает с частотой до 40-60% [38, 39]. Его распространенность у пациентов, получающих литий, в четыре раза выше, чем в общей популяции [26]. Как правило, при этом пораженная ЩЖ увеличена примерно в два раза по сравнению с нормальным размером. Более характерно диффузное увеличение ЩЖ [17], хотя также встречаются и узловые поражения ЩЖ размерами более 1 см [28, 32]. Пальпаторно зоб безболезненный. Он может развиться в течение нескольких недель после начала лечения литием, а в других случаях для этого могут потребоваться месяцы или даже годы [37]. Как правило, зоб возникает в течение первых двух лет лечения [18].

Гипотиреоз развивается у существенного числа (20%) пациентов с БАР, получающих литий [38]. В целом распространённость гипотиреоза, ассоциированного с приемом лития, варьирует в пределах от 6 до 52% в соответствии с итогами различных исследований [5]. По данным систематического обзора и метаанализа по изучению токсичности лития, опубликованного в журнале *Lancet*, по сравнению с принимавшими плацебо пациентами у пациентов, лечившихся литием, были выше показатели распространенности клинического гипотиреоза и уровня ТТГ [45]. В литературе также описана возможность возникновения микседематозной комы при приеме лития [37]. Как и в случае с эутиреоидным зобом, гипотиреоз обычно возникает в течение первых двух лет терапии литием [18]. Шведское ретроспективное когортное исследование пациентов с литий-индуцированным гипотиреозом за период с 1997 по 2015 г. выявило обратимость патологии у большинства пациентов после прекращения приема препарата [43].

Помимо этого литий может вызывать болезнь Грейвса [26] и другие поражения ЩЖ, сопровождающиеся тиреотоксикозом [38, 20]. Однако литий-индуцированный тиреотоксикоз встречается довольно редко [28, 30].

Вклад длительности терапии литием, гендерных и этнических особенностей в развитие тиреоидной патологии. Поскольку функция и структура ЩЖ изменяются в первые месяцы и годы терапии литием, изменения в последующие годы, вероятно, не столь существенны. Например, на сегодняшний день не доказана связь между длительной терапией литием и развитием новой тиреоидной патологии. Так, не было выявлено различий в функции ЩЖ между пациентами, лечившимися литием в течение 10–20 лет, и теми, кто принимал препарат более 20 лет [31]. Интересны результаты сравнения группы пациентов, получавших литий в течение 19 ± 10 лет, с никогда не принимавшими препарат людьми. В данном исследовании в целом не была подтверждена значимая связь между длительной терапией литием и уровнем антитиреоидных антител [33]. Схожие результаты получены С. Baethge et al.: распространенность антитиреоидных антител – антител к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ) и рецепторам ТТГ – у принимающих литий в течение 6 месяцев и более не отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе [13]. Это может быть обусловлено тем, что у некоторых людей литий не вызывает существенного роста антитиреоидных антител, а у кого-то они присутствуют и до начала применения лития.

А. Kraszewska et al. описали большую распространенность изменений уровня гормонов ЩЖ во время терапии литием у женщин, причем у каждой пятой пациентки проявлялись признаки гипотиреоза [31]. Гипотиреоз при приеме лития чаще встречается у женщин, особенно в случае ранее существовавшего аутоиммунного тиреоидита [26]. Наиболее высокий риск литий-индуцированного гипотиреоза наблюдается у пациенток старше 50 лет, а к 65 годам риск возрастает до 50% [29]. Концентрации антител к ТПО положительно коррелировали с продолжительностью терапии литием у мужчин, антител к ТПО и ТГ отрицательно – у женщин [33].

Предполагается, что присутствие в течение длительного лечения литием таких факторов, как различия в йодном и иммуногенетическом статусе, гойтрогены в пищевых продуктах, может обуславливать этнические особенности литий-индуцированной патологии ЩЖ [41]. Например, в деревнях аргентинских Анд были обнаружены высокие концентрации лития в питьевой воде [19]. Несомненно, содержащийся в питьевой воде и других источниках окружающей среды литий может не только самостоятельно повлиять на функцию ЩЖ, но и усугубить тиреоидные побочные эффекты от лечения пациентов литием. Это подчеркивает необходимость проверки на наличие лития всех источников питьевой воды.

Предполагаемые механизмы структурных и функциональных литий-индуцированных изменений ЩЖ. Известно, что литий способен усугублять существовавший до начала его применения аутоиммунный тиреоидит [30, 44, 38], ускоряя возрастание титра антитиреоидных антител [16, 35]. Вполне вероятно, что у многих пациентов, у которых развивается гипотиреоз во время лечения литием, в основе лежит хронический аутоиммунный тиреоидит [17]. Есть основания считать, что у предрасположенных пациентов литий увеличивает склонность к аутоиммунному тиреоидиту из-за увеличения активности В-лимфоцитов и снижения отношения циркулирующих супрессоров к цитотоксическим Т-лимфоцитам [28]. В целом аномально высокие уровни антител к ТПО и ТГ были выявлены у значительной части пациентов с БАР, получавших литий в течение 10–44 лет [31].

В литературе описано временное изменение функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, которая вынуждена приспосабливаться к новым условиям контроля гормонов ЩЖ во время терапии литием [37]. Он влияет на функционирование ЩЖ посредством множества механизмов. Литий способен накапливаться в ЩЖ в концентрациях, в 3–4 раза превышающих его уровни в плазме [30]. Такие высокие концентрации лития ингибируют поглощение йода фолликулами ЩЖ, иницируя механизм, снижающий йодирование тирозина, связывание остатков йодтирозина для образования йодтиронинов, расщепление ТГ, выработку и высвобождение гормонов ЩЖ [12, 42]. Низкое поглощение йода ЩЖ обусловлено тем, что литий выигрывает конкуренцию с йодом за транспорт внутрь ЩЖ. В конечном итоге все это приводит к уменьшению продукции и ингибированию высвобождения гормонов ЩЖ. Кроме того, известно о способности лития снижать периферическое дейодирование Т4 за счет снижения активности фермента 5'-дейодиназы типа I [28].

В исследовании на крысах было показано, что гипотиреоз, вызванный препаратами лития, на структурном уровне проявляется следующими изменениями ЩЖ: дезорганизация фолликулов, отслоение фолликулярных клеток, появление апоптотических фолликулярных клеток, увеличение содержания коллагеновых волокон и провоспалительных маркеров (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6), повышение экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) для поддержания пролиферативной ядерной активности. Литий повреждает ЩЖ посредством окислительного стресса, который, в свою очередь, вызывает стерильное воспаление и апоптоз [58]. Также предполагается, что литий может непосредственно повреждать фолликулярные клетки ЩЖ, а последующее высвобождение ТГ в кровотоки может быть причиной транзиторного тиреотоксикоза [46].

Для более полного понимания механизмов действия лития на ЩЖ еще в начале 1990-х гг. изучалось его влияние на функцию и рост тиреоцитов в клетках ЩЖ крыс FRTL-5, а также на образование тиреоидных гормонов *de novo* в первичных культурах фолликулов ЩЖ свиньи. Поглощение йода подавлялось при 2 мМ

лития как в клетках FRTL-5, так и в свиных фолликулах. В фолликулах ЩЖ органификация йода и образование тиреоидных гормонов *de novo* также снижались литием. Литий, вероятнее всего, оказывает свое действие на этапе передачи сигнала с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а не в результате ингибирования продукции самого цАМФ [55].

Механизм увеличения ЩЖ и образования зоба обусловлен начальным угнетением секреции тиреоидных гормонов, приводящем к повышению ТТГ [37]. Предполагается, что литий также оказывает влияние, стимулирующее рост клеток ЩЖ, через систему протеинкиназы С [55]. Помимо этого увеличение ЩЖ может происходить в результате индуцированных литием изменений функции инсулиноподобного фактора роста, тирозинкиназы и сигнального пути Wnt/ β -катенина [38, 49].

Безусловно, важно дальнейшее изучение вопроса влияния лития на ЩЖ. Необходимы дополнительные исследования клеточного пролиферативного действия лития и его влияния на иммунную систему человека [38].

Литий в лечении заболеваний ЩЖ. В связи со способностью лития ингибировать секрецию и высвобождение тиреоидных гормонов его можно использовать при лечении ряда заболеваний ЩЖ, например, в качестве дополнительной терапии при лечении тяжелого тиреотоксикоза [38]. К такому выводу пришли еще в начале 1970-х гг. Было доказано, что литий эффективно снижает функцию ЩЖ у пациентов с тиреотоксикозом и может поддерживать эутиреоидное состояние в течение 6 месяцев [36]. Назначение небольших доз карбоната лития (900 мг/сутки) в течение 7-14 дней приводило к существенному снижению или нормализации сывороточной концентрации тиреоидных гормонов, что позволяло выполнить пациентам тиреоидэктомию. Короткий курс лечения литием в данном исследовании не сопровождался развитием каких-либо побочных эффектов [8]. Тем не менее литий не используется в качестве терапии первой линии из-за существенного риска развития побочных эффектов и доступности других антитиреоидных препаратов.

Литий также увеличивает задержку радиоактивного йода ЩЖ. В связи с этим лечение литием перед радиоiodтерапией у пациентов с тиреотоксикозом и низким исходным уровнем поглощения радиоактивного йода может увеличивать задержку йода в ЩЖ и позволять использовать более низкие дозы облучения в терапии [48]. Это подтверждают и результаты метаанализа обсервационных исследований, продемонстрировавшие значительное улучшение показателей излечения тиреотоксикоза при добавлении лития к радиоактивному йоду [27].

Клинических преимуществ терапии литием при раке ЩЖ нет [38]. Однако, по данным РКИ, адьювантное добавление лития к терапии радиоактивным йодом (^{131}I) пациентов после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного рака ЩЖ низкого риска улучшало эффективность абляции тиреоидного остатка. Этот результат также может позволить использовать более низкие дозы ^{131}I при абляции тиреоидного остатка [57].

Рекомендации по мониторингу литий-индуцированных нарушений ЩЖ и способам коррекции возникающей патологии. Препараты лития являются важнейшей составляющей в комплексном лечении БАР. Известно, что большая часть пациентов с литий-индуцированным гипотиреозом восстанавливает эутиреоидный статус после прекращения лечения литием. В связи с этим отказ от терапии из-за развившейся тиреоидной патологии, которая удволетворительно корректируется медикаментозно и чаще имеет преходящий характер, не обоснован [5].

При гипотиреозе рекомендована заместительная терапия левотироксином натрия [5]. В литературе содержатся данные о том, что добавление данного

препарата достаточно эффективно, поэтому терапию литием при БАР не следует прекращать [38]. Сообщается, что у пациентов, не принимавших левотироксин натрия при лечении литием, базальные уровни ТТГ были значительно выше, чем у принимавших [15]. В то же время известный специалист по психофармакологии Алан Шацберг (США) рекомендует добавлять экзогенные тиреоидные гормоны только при выраженном зобе или анергии [10].

Таким образом, становится очевидно, что пациентам, которым показана терапия литием, необходимо регулярно мониторировать состояние ЩЖ для своевременной коррекции литий-индуцированной патологии [34]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, до начала лечения литием следует определить уровни ТТГ и антител к ТПО, выполнить УЗИ ЩЖ, а затем проводить контроль ТТГ каждые 6-12 месяцев, а при наличии положительного титра антител к ТПО – каждые 3 месяца [5]. В других литературных источниках содержатся немного отличающиеся от данного подхода рекомендации.

Так, J.H. Lazarus et al. рекомендуют оценивать функцию ЩЖ у пациентов, принимающих литий, после первых 6 месяцев лечения, а затем ежегодно [37]. Схожие рекомендации дает A.F. Schatzberg: определять уровень ТТГ до начала терапии литием, повторить анализ через 6 месяцев и в последующем ежегодно [10]. A. Czarnywojtek et al. советуют перед началом терапии литием провести УЗИ ЩЖ, измерить уровни тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), ТТГ, антител к ТПО и ТГ. Если у пациента нормальная функция ЩЖ, измерение уровня ТТГ и УЗИ предлагается проводить с интервалами от 6 до 12 месяцев в течение длительного времени [22]. D. Kibirige et al. рекомендуют в начале лечения литием и позже ежегодно проводить следующие исследования: ТТГ, Т4, Т3, антитиреоидные антитела, оценка размера ЩЖ пальпаторно и с помощью УЗИ. Более частая оценка функции ЩЖ и ее размера во время курса применения лития может быть обоснована для женщин среднего возраста (≥ 50 лет), пациентов с семейным анамнезом заболеваний ЩЖ и положительным результатом на антитела к ТПО и рецепторам ТТГ [28].

Стоит отметить, что УЗИ ЩЖ является чувствительным методом выявления пациентов с риском развития аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом во время длительной терапии литием [44]. УЗИ оказалось более эффективным, чем пальпаторное исследование в выявлении зоба. Поэтому рекомендуется регулярное использование УЗИ для раннего выявления увеличения ЩЖ у пациентов, получающих длительное лечение литием [15].

Также сообщается, что женский пол был основным фактором риска развития тиреоидных побочных эффектов терапии литием. Поэтому рекомендуется более частое обследование ЩЖ у женщин с БАР, получающих литий [11]. Кроме того, на исследованиях с крысами было показано, что литий из грудного молока ингибирует поглощение ЩЖ йода и выработку гормонов у потомства [12], в связи с этим при грудном вскармливании матери рекомендовано прекратить терапию литием.

Гипотиреоз, в том числе индуцированный литием, может вызывать стойкую депрессию. Поэтому, если характер депрессивных приступов при БАР изменился или они стали устойчивы к лекарственной терапии, следует проверить функцию ЩЖ [3].

Как было отмечено выше, усиление окислительного стресса при лечении литием играет значимую роль в возникновении гипотиреоза. В литературе есть данные о восстановлении структуры и функции ЩЖ при применении экстракта зеленого чая. Его защитная роль заключается в антиоксидантном, антифиброзном, противовоспалительном и антипролиферативном действии [58].

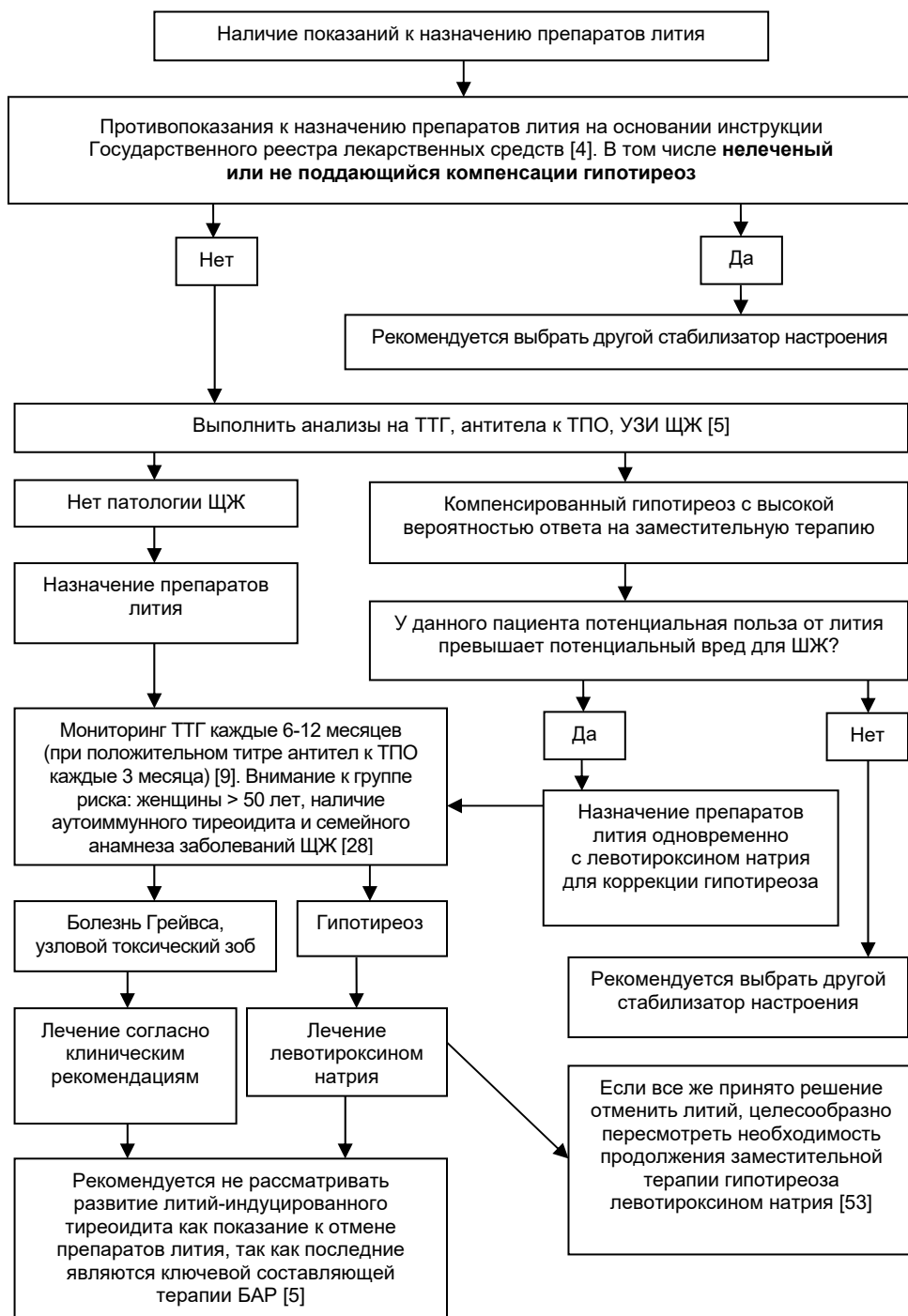
Широко используемый в эндокринологической практике противодиабетический препарат метформин также имеет антипролиферативные и антиоксидантные свойства. Было выявлено, что при лечении метформином снижается активность окислительного стресса в тканях ЩЖ, нормализуется уровень тиреоидных гормонов. Кроме того, наблюдалось значительное уменьшение поврежденных тканей, связанных с литием, включая изменения морфологии и размера фолликулов, скорость васкуляризации, отслоение и разрушение фолликулярных клеток, инфильтрацию клетками воспаления. Совместное введение метформина с литием может значительно уменьшить нежелательные эффекты лития и повысить эффективность терапии [50].

Как было упомянуто выше, при возникновении литий-индуцированного гипотиреоза в отмене препарата необходимости нет, поскольку достаточно эффективна терапия левотироксином натрия [24]. Если все же психиатром принято решение об отмене лития, целесообразно пересмотреть обоснованность продолжения заместительной терапии гормонами ЩЖ. Рекомендуется измерить ТТГ примерно через два месяца после прекращения приема лития. Если ТТГ находится в нижней половине нормального диапазона или ниже нормы, предлагается постепенно снижать дозу в течение периода от одного до двух месяцев и прекратить прием левотироксина натрия. Примерно через шесть недель нужно повторно оценить ТТГ и Т4. Если ТТГ поднимется выше нормы, прием гормона, в зависимости от уровня Т4 и клинической оценки, может быть возобновлен. Если же ТТГ при первом измерении находится в верхней половине нормального диапазона или выше нормы, стоит продолжить прием левотироксина натрия. Причем для пациентов с уровнем ТТГ выше нормы может потребоваться коррекция дозы [53].

Выводы. Анализ литературных источников и современных рекомендаций показывает, что, если при первоначальном обследовании функция ЩЖ незначительно снижена, при необходимости все же можно назначать литий, но гипотиреоз следует лечить левотироксином натрия. При этом врачу рекомендуется руководствоваться принципом приоритета безопасности над эффективностью и перед назначением лития задать себе вопрос «Превышает ли у данного пациента потенциальная польза от применения лития потенциальный вред для ЩЖ?». Нет необходимости воздерживаться от приема лития до тех пор, пока не готовы результаты обследования ЩЖ, поскольку это не представляет опасности для пациента. При обнаружении патологии ЩЖ ее можно лечить уже после начала приема лития [3]. Тем не менее при наличии трудно поддающегося коррекции гипотиреоза все же следует выбрать другой стабилизатор настроения. Предшествовавшие заболевания ЩЖ не являются противопоказаниями к терапии литием.

И хотя пациенты, принимающие препараты лития для лечения БАР имеют повышенный риск нарушения функции ЩЖ, применение лития в терапии БАР остается важнейшим компонентом. Развитие литий-индуцированной патологии ЩЖ обычно не требует прекращения приема лития. Важно проконсультироваться у эндокринолога или терапевта и провести адекватное лечение выявленной патологии [3].

Для безопасного лечения литием важно своевременно проводить мониторинг основных показателей ЩЖ до начала терапии и в ходе ее. В данной работе мы приводим алгоритм безопасного применения препаратов лития в аспекте патологии ЩЖ (рисунок). Он основан на анализе современных зарубежных и отечественных литературных источников и рекомендаций и может быть полезен не только врачам-психиатрам, но и врачам различных специальностей, которые курируют принимающих препараты лития пациентов.



Алгоритм безопасного применения препаратов лития (ЩЖ)

Литература

1. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. *Александровский Ю.А.* Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра, 2014. 1080 с.
3. *Арана Д., Розенбаум Д.* Фармакотерапия психических расстройств / пер. с англ., под ред. С.Н. Мосолова. М.: Издательство БИНОМ, 2004. 416 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Лития карбонат [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4f729b28-c003-43aa-b380-502708e765ec (дата обращения: 01.12.2022).
5. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» / *Е.А. Трошина, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, И.В. Ким и др.* // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67. № 2. С. 57–83.
6. *Мазо Г.Э., Горобец Л.Н.* Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны) // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 2. С. 52–61.
7. *Малин Д.И.* Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000. 208 с.
8. *Мацуева И.А., Далматова А.Б., Андрейченко Т.В., Гринева Е.Н.* Лечение тиреотоксикоза карбонатом лития. Случаи из практики // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2021. Т. 17, № 3. С. 22–26.
9. *Стал С.М.* Основы психофармакологии. Теория и практика / пер. с англ., под ред. Д. Криничко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 656 с.
10. *Шацберг А.Ф., ДеБаттуста Ч.* Руководство по клинической психофармакологии Шацберга / пер. с англ.; под общ. ред. акад. РАН А.Б. Смулевича, проф. С.В. Иванова. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 672 с., ил.
11. *Ahmadi-Abhari S.A., Ghaeli P., Fahimi F., Esfahanian F. et al.* Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry*, 2003, vol. 3, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1471-244X-3-4.
12. *Ahmed I., Ma V., Liu Y., Khan M.S. et al.* Lithium from breast-milk inhibits thyroid iodine uptake and hormone production, which are remedied by maternal iodine supplementation. *Bipolar Disord.*, 2021, vol. 23(6), pp. 615–625. DOI: 10.1111/bdi.13047.
13. *Baethge C., Blumentritt H., Berghöfer A., Bschor T. et al.* Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci.*, 2005, vol. 30(6), pp. 423–427.
14. *Barbesino G.* Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010, vol. 20(7), pp. 763–770. DOI: 10.1089/thy.2010.1635.
15. *Bauer M., Blumentritt H., Finke R., Schlattmann P. et al.* Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord.*, 2007, vol. 104(1-3), pp. 45–51. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.033.
16. *Bennie E.H., Lazarus J.H.* Lithium-induced thyroid dysfunction. *Lancet*, 1972, vol. 300, pp. 44–45. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)91302-5.
17. *Bocchetta A., Cocco F., Velluzzi F., Del Zompo M. et al.* Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest.*, 2007, vol. 30(5), pp. 363–366. DOI: 10.1007/BF03346311.
18. *Bocchetta A., Loviselli A.* Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, vol. 2, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1745-0179-2-23.
19. *Broberg K., Concha G., Engström K. et al.* Lithium in drinking water and thyroid function. *Environ Health Perspect.*, 2011, vol. 119(6), pp. 827–830. DOI: 10.1289/ehp.1002678.
20. *Brownlie B.E., Turner J.G.* Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, vol. 75(3), pp. 402–403. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04048.x.
21. *Cade J.F.* Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.*, 1949, vol. 2(10), pp. 349–52. DOI: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x.
22. *Czarnywojtek A., Zgorzalewicz-Stachowiak M., Czarnocka B. et al.* Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.*, 2020, vol. 71(2), pp. 191–199. DOI: 10.26402/jpp.2020.2.03.
23. *Draaisma D.* Lithium: the gripping history of a psychiatric success story. *Nature*, 2019, vol. 572, pp. 584–585. DOI: 10.1038/d41586-019-02480-0.
24. *Gitlin M.* Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*, 2016, vol. 4, pp. 1–10. DOI: 10.1186/s40345-016-0068-y.
25. *Haggerty J.J.Jr., Silva S.G., Marquardt M. et al.* Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety*, 1997, vol. 5(2), pp. 91–96.

26. Haissaguerre M., Vantyghem M.C. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, vol. 83(4), pp. 219–225. DOI: 10.1016/j.ando.2022.01.001.
27. Kessler L., Palla J., Baru J.S., Onyenwenyi C., George A.M., Lucas B.P. Lithium as an adjunct to radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.*, 2014, vol. 20(7), pp. 737–745. DOI: 10.4158/EP13504.RA.
28. Kibirige D., Luzinda K., Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.*, 2013, vol. 6(1), pp. 1–5. DOI: 10.1186/1756-6614-6-3.
29. Kirov G., Tredget J., John R. et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.*, 2005, vol. 87(2-3), pp. 313–317. DOI: 10.1016/j.jad.2005.03.010.
30. Kraszewska A., Abramowicz M., Chłopocka-Woźniak M. et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol.*, 2014, vol. 48(3), pp. 417–428.
31. Kraszewska A., Chłopocka-Woźniak M., Abramowicz M. et al. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years. *Bipolar Disord.*, 2015, vol. 17(4), pp. 375–380. DOI: 10.1111/bdi.12275.
32. Kraszewska A., Ziemnicka K., Jończyk-Potoczna K. et al. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. *Hum Psychopharmacol.*, 2019, vol. 34(4), p. 2708. DOI: 10.1002/hup.2708.
33. Kraszewska A., Ziemnicka K., Sowiński J. et al. No Connection between Long-Term Lithium Treatment and Antithyroid Antibodies. *Pharmacopsychiatry*, 2019, vol. 52(5), pp. 232–236. DOI: 10.1055/a-0838-6062.
34. Lazarus J.H., Bennie E.H. Effect of lithium on thyroid function in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1972, vol. 70(2), pp. 266–272. DOI: 10.1530/acta.0.0700266.
35. Lazarus J.H., John R., Bennie E.H. et al. Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. *Psychol Med.*, 1981, vol. 11(1), pp. 85–92. DOI: 10.1017/s0033291700053307.
36. Lazarus J.H., Richards A.R., Addison G.M., Owen G.M. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet*, 1974, vol. 304, pp. 1160–1163. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90808-3.
37. Lazarus J.H. Is thyroxine during lithium therapy necessary? *J Endocrinol Invest.*, 1998, vol. 21(11), pp. 784–786. DOI: 10.1007/BF03348047.
38. Lazarus J.H. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2009, vol. 23(6), pp. 723–733. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
39. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998, vol. 8(10), pp. 909–913. DOI: 10.1089/thy.1998.8.909.
40. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K. et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000, vol. 20(2), pp. 204–209. DOI: 10.1097/00004714-200004000-00013.
41. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K., Shek C.C. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord.*, 1992, vol. 26(3), pp. 173–178. DOI: 10.1016/0165-0327(92)90013-v.
42. Lerena V.S., León N.S., Sosa S. et al. Lithium and endocrine dysfunction. *Medicina (B Aires)*, 2022, vol. 82(1), pp. 130–137.
43. Lieber I., Ott M., Öhlund L. et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *J Psychopharmacol.*, 2020, vol. 34(3), pp. 293–303. DOI: 10.1177/0269881119882858.
44. Loviselli A., Bocchetta A., Mossa P. et al. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology*, 1997, vol. 36(1), pp. 37–41. DOI: 10.1159/000119358.
45. McKnight R.F., Adida M., Budge K. et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 721–728. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.
46. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A. et al. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol.*, 1995, vol. 48(6), pp. 582–584.
47. Ozsoy S., Mavili E., Aydin M., Turan T., Esel E. Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naïve and lithium-treated patients with bipolar disorder: a cross-sectional and longitudinal study. *Hum Psychopharmacol.*, 2010, vol. 25(2), pp. 174–178. DOI: 10.1002/hup.1093.
48. Płazińska M.T., Królicki L., Bąk M. Lithium carbonate pre-treatment in ¹³¹I therapy of hyperthyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.*, 2011, vol. 14(1), pp. 3–8. DOI: 10.5603/nmr.2011.0002.
49. Rao A.S., Kremenevskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling. *Eur J Endocrinol.*, 2005, vol. 153(6), pp. 929–938. DOI: 10.1530/eje.1.02038.
50. Samareh F.H., Pishnamaz S.F., Jafari E. et al. Investigating the protective role of metformin on lithium-induced hypothyroidism. *J Biochem Mol Toxicol.*, 2022, vol. 36(3), pp. 22977. DOI: 10.1002/jbt.22977.
51. Schou M., Amdisen A., Eskjaer J.S., Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J.*, 1968, vol. 3, pp. 710–713. DOI: 10.1136/bmj.3.5620.710.

52. Sethy R.R., Sinha V.K. Effect of lithium on thyroid function in adolescents with mood disorder. *Asian J Psychiatry*, 2016, vol. 24, pp. 41–45. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.08.004.
53. Surks M.I., Ross D.S., Mulder J.E. Lithium and the thyroid. Available at: <https://pro.uptodate-free.ir/show/7843>.
54. Tondo L., Baldessarini R.J. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*, 2018, vol. 51(5), pp. 177–188. DOI: 10.1055/a-0596-7853.
55. Urabe M., Hershman J.M., Pang X.P. et al. Effect of lithium on function and growth of thyroid cells in vitro. *Endocrinology*, 1991, vol. 129(2), pp. 807–814. DOI: 10.1210/endo-129-2-807.
56. Walshaw P.D., Gyulai L., Bauer M. et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disord.*, 2018, vol. 20(7), pp. 594–603. DOI: 10.1111/bdi.12657.
57. Yamazaki C.A., Padovani R.P., Biscolla R.P. et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low-risk thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2012, vol. 22(10), pp. 1002–1006. DOI: 10.1089/thy.2011.0372.
58. Zaki S.M., Hussein G.H.A., Helal G.M. et al. Green tea extract modulates lithium-induced thyroid follicular cell damage in rats. *Folia Morphol (Warsz)*, 2022, vol. 81(3), pp. 594–605. DOI: 10.5603/FM.a2021.0052.

НИКОЛАЕВ ЕГОР ЕВГЕНЬЕВИЧ – ординатор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikegev@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenvov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

МАДЯНОВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Egor E. NIKOLAEV, Andrei V. GOLENKOV, Igor V. MADYANOV

THE USE OF LITHIUM MEDICATIONS IN PSYCHIATRIC PRACTICE IN THE CONTEXT OF THEIR EFFECT ON THE THYROID STATUS

Key words: lithium, thyroid gland, hypothyroidism, goiter, bipolar affective disorder.

Lithium has a wide range of beneficial pharmacological effects and is practically a single option drug in some patients with bipolar affective disorder. At the same time, lithium can cause changes in the structure and function of the thyroid gland. Hypothyroidism and goiter are the most common thyroid disorders in patients receiving long-term lithium therapy. Hence, psychiatrists may have doubts about the safety of administering lithium to patients with thyroid pathology. Additional difficulties may arise when a patient is found to have lithium-induced thyroid disorders. This topic is not sufficiently covered in domestic manuals on psychiatry. That is why the purpose of this article is to review modern literature sources on the effect of lithium on the thyroid gland, recommendations for monitoring lithium-induced thyroid disorders and ways to correct the developing pathology. The article discusses possible mechanisms of disorders in the structure and functioning of the thyroid gland during lithium treatment. Literature data on the influence of gender, ethnicity and duration of lithium therapy on the development of thyroid pathology are presented. The article presents the algorithm for the safe use of lithium medications in the aspect of thyroid pathology. If the thyroid function is slightly reduced during the initial examination, lithium can be prescribed if necessary, but hypothyroidism should be treated with sodium levothyroxine. In the presence of difficult-to-correct hypothyroidism, it is recommended to choose another mood stabilizing agent. Lithium preparations are the most important component in the complex treatment of bipolar affective disorder. Withholding therapy due to the developed thyroid pathology, which is well corrected with medications and more often has a transient character, is not justified. For safe lithium treatment, it is important to monitor the main parameters of the thyroid gland in a timely manner before and during therapy.

References

1. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. *Lechenie psikhicheski bol'nykh: rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. i dop.* [Treatment of the mentally ill: a guide for physicians. 2nd ed.]. Moscow, Meditsina Publ., 1988, 528 p.
2. Aleksandrovskii Yu.A., Neznanov N.G., eds., Aleksandrovskii Yu.A. *Ratsional'naya farmakoterapiya v psikiatricheskoj praktike: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational pharmacotherapy in psychiatric practice: a guide for practitioners]. Moscow, Litterra Publ., 2014, 1080 p.
3. Arana G., Rozenbaum J. Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 (Russ. ed.: *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstrojstv*. Moscow, Izdatel'stvo BINOM Publ., 2004. 416 p.).
4. *Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Litiya karbonat* [Russian State register of medicines. Lithium carbonate]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=4f729b28-c003-43aa-b380-502708e765ec (Accessed 1 December 2022).
5. Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii "Ostrye i khronicheskie tireoidity (isklyuchaya autoimmunnyi tireoidit)"* [Clinical guidelines "Acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis)"]. *Problemy endokrinologii*, 2021, vol. 67(2), pp. 57–83.
6. Mazo G.E., Gorobets L.N. *Strategiya augmentatsii kak odin iz vidov kombinirovannoi terapii u bol'nykh s depressivnymi rasstrojstvami (litii i tireoidnye gormony)* [Augmentation strategy as one of the types of combination therapy in patients with depressive disorders (lithium and thyroid hormones)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya Psikiatriya*, 2020, vol. 30(2), pp. 52–61.
7. Malin D.I. *Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv* [Side effects of psychotropic drugs]. Moscow, Vuzovskaya kniga Pub., 20, 208 p.
8. Matsueva I.A., Dalmatova A.B., Andreichenko T.V., Grineva E.N. *Lechenie tireotoksikoza karbonatom litiya. Sluchai iz praktiki* [Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. Cases from practice]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2021, vol. 17(3), pp. 22–26.
9. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, 2021 (Russ. ed.: *Osnovy psikhofarmakologii. Teoriya i praktika*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022. 656 p.).
10. Schatzberg A.F., DeBattista Ch. *Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology*, American Psychiatric Association, 2019 (Russ. ed.: *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii Shatsberga*. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2022, 672 p.).
11. Ahmadi-Abhari S.A., Ghaeli P., Fahimi F., Esfahanian F. et al. Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry*, 2003, vol. 3, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1471-244X-3-4.
12. Ahmed I., Ma V., Liu Y., Khan M.S. et al. Lithium from breast-milk inhibits thyroid iodine uptake and hormone production, which are remedied by maternal iodine supplementation. *Bipolar Disord.*, 2021, vol. 23(6), pp. 615–625. DOI: 10.1111/bdi.13047.
13. Baethge C., Blumentritt H., Berghöfer A., Bschor T. et al. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci.*, 2005, vol. 30(6), pp. 423–427.
14. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010, vol. 20(7), pp. 763–770. DOI: 10.1089/thy.2010.1635.
15. Bauer M., Blumentritt H., Finke R., Schlattmann P. et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord.*, 2007, vol. 104(1-3), pp. 45–51. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.033.
16. Bennie E.H., Lazarus J.H. Lithium-induced thyroid dysfunction. *Lancet*, 1972, vol. 300, pp. 44–45. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)91302-5.
17. Bocchetta A., Cocco F., Velluzzi F., Del Zompo M. et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest.*, 2007, vol. 30(5), pp. 363–366. DOI: 10.1007/BF03346311.
18. Bocchetta A., Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, vol. 2, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1745-0179-2-23.
19. Broberg K., Concha G., Engström K. et al. Lithium in drinking water and thyroid function. *Environ Health Perspect.*, 2011, vol. 119(6), pp. 827–830. DOI: 10.1289/ehp.1002678.
20. Brownlie B.E., Turner J.G. Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, vol. 75(3), pp. 402–403. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04048.x.
21. Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.*, 1949, vol. 2(10), pp. 349–52. DOI: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x.
22. Czarnywojtek A., Zgorzalewicz-Stachowiak M., Czarnocka B. et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.*, 2020, vol. 71(2), pp. 191–199. DOI: 10.26402/jpp.2020.2.03.
23. Draaisma D. Lithium: the gripping history of a psychiatric success story. *Nature*, 2019, vol. 572, pp. 584–585. DOI: 10.1038/d41586-019-02480-0.

24. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*, 2016, vol. 4, pp. 1–10. DOI: 10.1186/s40345-016-0068-y.
25. Haggerty J.J.Jr., Silva S.G., Marquardt M. et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety*, 1997, vol. 5(2), pp. 91–96.
26. Haissaguerre M., Vantighem M.C. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, vol. 83(4), pp. 219–225. DOI: 10.1016/j.ando.2022.01.001.
27. Kessler L., Palla J., Baru J.S., Onyenwenyi C., George A.M., Lucas B.P. Lithium as an adjunct to radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.*, 2014, vol. 20(7), pp. 737–745. DOI: 10.4158/EP13504.RA.
28. Kibirige D., Luzinda K., Ssekitoleso R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.*, 2013, vol. 6(1), pp. 1–5. DOI:10.1186/1756-6614-6-3.
29. Kirov G., Tredget J., John R. et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.*, 2005, vol. 87(2-3), pp. 313–317. DOI: 10.1016/j.jad.2005.03.010.
30. Kraszewska A., Abramowicz M., Chłopocka-Woźniak M. et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol.*, 2014, vol. 48(3), pp. 417–428.
31. Kraszewska A., Chłopocka-Woźniak M., Abramowicz M. et al. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years. *Bipolar Disord.*, 2015, vol. 17(4), pp. 375–380. DOI: 10.1111/bdi.12275.
32. Kraszewska A., Ziemnicka K., Jończyk-Potoczna K. et al. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. *Hum Psychopharmacol.*, 2019, vol. 34(4), p. 2708. DOI: 10.1002/hup.2708.
33. Kraszewska A., Ziemnicka K., Sowiński J. et al. No Connection between Long-Term Lithium Treatment and Antithyroid Antibodies. *Pharmacopsychiatry*, 2019, vol. 52(5), pp. 232–236. DOI: 10.1055/a-0838-6062.
34. Lazarus J.H., Bennie E.H. Effect of lithium on thyroid function in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1972, vol. 70(2), pp. 266–272. DOI: 10.1530/acta.0.0700266.
35. Lazarus J.H., John R., Bennie E.H. et al. Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. *Psychol Med.*, 1981, vol. 11(1), pp. 85–92. DOI: 10.1017/s0033291700053307.
36. Lazarus J.H., Richards A.R., Addison G.M., Owen G.M. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet*, 1974, vol. 304, pp. 1160–1163. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90808-3.
37. Lazarus J.H. Is thyroxine during lithium therapy necessary? *J Endocrinol Invest.*, 1998, vol. 21(11), pp. 784–786. DOI: 10.1007/BF03348047.
38. Lazarus J.H. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2009, vol. 23(6), pp. 723–733. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
39. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998, vol. 8(10), pp. 909–913. DOI: 10.1089/thy.1998.8.909.
40. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K. et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000, vol. 20(2), pp. 204–209. DOI: 10.1097/00004714-200004000-00013.
41. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K., Shek C.C. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord.*, 1992, vol. 26(3); vol. 173–178. DOI: 10.1016/0165-0327(92)90013-v.
42. Lereña V.S., León N.S., Sosa S. et al. Lithium and endocrine dysfunction. *Medicina (B Aires)*, 2022, vol. 82(1), pp. 130–137.
43. Lieber I., Ott M., Öhlund L. et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *J Psychopharmacol.*, 2020, vol. 34(3), pp. 293–303. DOI: 10.1177/0269881119882858.
44. Loviselli A., Bocchetta A., Mossa P. et al. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology*, 1997, vol. 36(1), pp. 37–41. DOI: 10.1159/000119358.
45. McKnight R.F., Adida M., Budge K. et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 721–728. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.
46. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A. et al. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol.*, 1995, vol. 48(6), pp. 582–584.
47. Ozsoy S., Mavili E., Aydin M., Turan T., Esel E. Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naïve and lithium-treated patients with bipolar disorder: a cross-sectional and longitudinal study. *Hum Psychopharmacol.*, 2010, vol. 25(2), pp. 174–178. DOI: 10.1002/hup.1093.
48. Płazińska M.T., Królicki L., Bąk M. Lithium carbonate pre-treatment in 131-I therapy of hyperthyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.*, 2011, vol. 14(1), pp. 3–8. DOI: 10.5603/nmr.2011.0002.
49. Rao A.S., Kremenevskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling. *Eur J Endocrinol.*, 2005, vol. 153(6), pp. 929–938. DOI: 10.1530/eje.1.02038.

50. Samareh F.H., Pishnamaz S.F., Jafari E. et al. Investigating the protective role of metformin on lithium-induced hypothyroidism. *J Biochem Mol Toxicol.*, 2022, vol. 36(3), pp. 22977. DOI: 10.1002/jbt.22977.
51. Schou M., Amdisen A., Eskjaer J.S., Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J.*, 1968, vol. 3, pp. 710–713. DOI: 10.1136/bmj.3.5620.710.
52. Sethy R.R., Sinha V.K. Effect of lithium on thyroid function in adolescents with mood disorder. *Asian J Psychiatr.*, 2016, vol. 24, pp. 41–45. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.08.004.
53. Surks M.I., Ross D.S., Mulder J.E. Lithium and the thyroid. Available at: <https://pro.uptodate-free.ir/show/7843>.
54. Tondo L., Baldessarini R.J. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*, 2018, vol. 51(5), pp. 177–188. DOI: 10.1055/a-0596-7853.
55. Urabe M., Hershman J.M., Pang X.P. et al. Effect of lithium on function and growth of thyroid cells in vitro. *Endocrinology*, 1991, vol. 129(2), pp. 807–814. DOI: 10.1210/endo-129-2-807.
56. Walshaw P.D., Gyulai L., Bauer M. et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disord.*, 2018, vol. 20(7), pp. 594–603. DOI: 10.1111/bdi.12657.
57. Yamazaki C.A., Padovani R.P., Biscolla R.P. et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low-risk thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2012, vol. 22(10), pp. 1002–1006. DOI: 10.1089/thy.2011.0372.
58. Zaki S.M., Hussein G.H.A., Helal G.M. et al. Green tea extract modulates lithium-induced thyroid follicular cell damage in rats. *Folia Morphol (Warsz)*, 2022, vol. 81(3), pp. 594–605. DOI: 10.5603/FM.a2021.0052.

EGOR E. NIKOLAEV – Resident, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nikegev@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

IGOR V. MADYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University; Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Institute of Advanced Medical Training, Russia, Cheboksary (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Формат цитирования: Николаев Е.Е., Голеньков А.В., Мадьянов И.В. Применение препаратов лития в психиатрической практике в контексте влияния на тиреоидный статус [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 124–138. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/12>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-124-138.

ОСТЕОКАЛЬЦИФИКАТЫ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, узловой зоб, рак щитовидной железы, кальцификация.

Согласно данным мировой статистики, при выполнении УЗИ щитовидной железы кальцификаты выявляются в 20–33% узлов различного строения. В последние годы наблюдается резкий рост количества публикаций, посвященных оценке этого явления, что является основанием для их изучения и разработки своего подхода.

Цель – обобщение и систематизация имеющихся в доступных научных российских и зарубежных изданиях материалов об особенностях строения и распределения кальцификатов в узловых образованиях щитовидной железы и о возможностях ультразвукового исследования в их выявлении и идентификации с позиции онкологического риска.

Материалы и методы. Для достижения цели использованы методы сравнения, обобщения, анализа, синтеза, группировок классификаций и систематизации данных, содержащихся в публикациях отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Кальцификаты щитовидной железы ранее редко выявляли на этапе дооперационного обследования пациентов. С широким внедрением в практику УЗИ такие «находки» стали частыми. Несмотря на большое число пациентов с кальцификатами щитовидной железы, попытки серьезно проанализировать и систематизировать этот ультразвуковой признак не предпринимались, хотя часть ученых считает их предикторами рака щитовидной железы. Попытки серьезного изучения состава кальцификатов в различных узлах щитовидной железы единичны, они пока не дали практического результата. Разделение кальцийсодержащих депозитов в узлах щитовидной железы на микрокальцификаты и макрокальцификаты значительно повысило диагностический вес первой группы, что обусловило главенствующее место признака «микрокальцификаты» при папиллярном раке щитовидной железы. В отношении макрокальцификатов единое мнение отсутствует. Различные варианты их строения и длительность формирования пока не позволяют адекватно систематизировать их с позиции прогнозирования диагноза.

Выводы. Согласно мнению большинства авторов рассмотренных источников, кальцийсодержащие депозиты в узлах щитовидной железы свидетельствуют о тяжелой необратимой перестройке тканей с утратой способности регулировать минеральный обмен. С помощью УЗИ можно не только получить описательную картину кальцификатов, но и отследить их изменение со временем.

Введение. В 2013 г. вышел номер журнала «Thyroid International», в котором было представлено современное на то время видение польских исследователей проблемы очаговой патологии щитовидной железы (ЩЖ) [3]. В череде новаторских мыслей было указано, что «...к ультразвуковым признакам, подозрительным на злокачественность, относятся: микрокальцинаты, особенно интранодулярные...» [3]. При этом авторы указывали, что кальцификация в доброкачественных узлах ЩЖ отсутствует. Тогда с позиции мнемоники для запоминания ультразвуковых признаков, характерных для злокачественности (CODE, HELM, AL), было закреплено мнение, что кальцификация является одним из наиболее достоверных признаков злокачественности узлов ЩЖ. Однако такой упрощенный подход не нашел подтверждения в клинической практике. Мировая статистика свидетельствует о том, что при выполнении УЗИ кальцификаты выявляются в 20–33% узлов ЩЖ различного строения. Несмотря на накопившийся большой фактический материал, оценка этого явления в узлах ЩЖ специалистами лучевой диагностики ранее была явно недостаточной. Однако за последние десять лет отмечается

резкий рост числа публикаций, посвященных данной тематике, что является основанием для их изучения и разработки своего подхода.

Цель – обобщение и систематизация имеющихся в доступных научных российских и зарубежных изданиях материалов об особенностях строения и распределения кальцификатов в узловых образованиях ЩЖ и о возможностях ультразвукового исследования в их выявлении и идентификации с позиции онкологического риска.

Материалы и методы. Для достижения цели использованы методы сравнения, обобщения, анализа, синтеза, группировки классификаций и систематизации данных, содержащихся в публикациях отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Согласно мировым данным, количество пациентов с кальцификатами различного размера в узлах ЩЖ значительно превосходит число пациентов с различными опухолями ЩЖ [21]. Кальцификаты обнаруживаются в 95% узлов ЩЖ с помощью микроскопии в поляризованном свете, тогда как только в 12% случаев описываются при первичном патоморфологическом исследовании [16], еще меньше кальцификатов описывается при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) [6, 47]. Обнаружение их часто игнорируется клиницистами как случайная находка, не имеющая большого значения ввиду малых размеров, невозможности морфологической идентификации и неопределенности прогностической оценки. При анализе УЗИ изображений кальцификаты выглядят как гиперэхогенные структуры, которые могут иметь акустическую тень [30]. Частота кальцификации по данным УЗИ в доброкачественных узлах составляет до 20%, при раке ЩЖ – до 40% [9], таким образом, частота выявления злокачественного процесса в узлах ЩЖ, содержащих кальцификаты, выше, чем в узлах ЩЖ без кальцификации. Считается, что в случаях кальцификации в солитарном узле риск малигнизации очень высок и операция должна быть рекомендована независимо от результатов цитологического исследования тонкоигольной аспирационной биопсии.

Отложения кальцийсодержащих минералов (эктопические кальцификаты) могут быть в любом органе и любой части тела человека. Изолированные и инкрустированные кальцификации в мягких тканях встречаются очень часто и выявляются в 79% патоморфологических исследований [22]. По мнению ученых, наличие кальцификации свидетельствует о нарушении регуляции гомеостаза различных тканей. Научная информация о структуре и элементном составе этих кальцийсодержащих отложений в тканях человеческого организма (депозитов) очень скудна. Кристаллы солей кальция в отложениях, как правило, имеют наноразмеры, а поэтому они рентгеноаморфны и в большинстве случаев не выявляются при применении методов лучевой диагностики. Также практически не изучены специфические кристаллохимические характеристики депозитов в узлах ЩЖ в связи с различными вариантами патологии. До сих пор нет четкой и обоснованной классификации минеральных отложений в узлах ЩЖ. Чаще всего их классифицируют по размерам и другим ультразвуковым, достаточно субъективным, параметрам.

Основным компонентом кальцификатов в злокачественных новообразованиях ЩЖ является нанокристаллический дефектный аморфный фосфат кальция со значительной долей карбонатных замещений в решетке. В отличие от фосфата обнаружение в составе кальцификатов ЩЖ оксалата кальция не имеет привязки к какой-либо определенной патологии ЩЖ. С.Н. Данильченко

с соавт. установили, что минерализованный материал кальцийсодержащих депозитов в ЩЖ представляет собой частицы различного размера неопределенной (произвольной) формы чаще всего с признаками хрупкого излома по краям [4]. При микроскопии (при большом увеличении) в зонах изломов определяется пористость (губчатость) структуры депозитов. Также встречаются и крупные частицы (больше в поверхностных зонах узлов ЩЖ), представляющие собой подобие слепка с поверхности мягких тканей ЩЖ и повторяющие их форму. Оседающий в тканях минерал образует твердую оболочку с поверхностью узла, толщина такой «скорлупы» имеет размер 5–10 мкм. Оценка кристаллографической ориентировки минерала указывает на ее определенную упорядоченность, что говорит о длительности процесса (даже при злокачественном росте).

Одним из факторов, который повлиял на то, что вариант трактовки УЗИ польских авторов [3] не нашел широкой поддержки в мире, явилось то, что их статья была опубликована через 4 года после выхода в свет эпохальной работы о системе TIRADS [20], явившейся своеобразным показателем возросшего авторитета латиноамериканской школы специалистов лучевой диагностики. Тем более, что после этого в мире стали как грибы появляться национальные версии систем TIRADS [10, 51]. Только в США их было оформлено три [15, 34, 46]. В России после неоправданно длительного периода выжидания и оценки международных систем, а также накопления фактических собственных данных [1] были созданы несколько систем. Первой была система TLA [5], нацеленная на конкретное решение вопроса о необходимости цитологического исследования. Позднее появилась версия российской TI-RADS [2], которую почему-то не приняли в Российской эндокринной ассоциации, а предпочли ей европейскую систему стратификации рисков рака ЩЖ [41], которую критикуют во всем мире, считая одним из самых неудачных вариантов.

Однако при всем многообразии указанных систем упоминание о кальцификации узлов ЩЖ является одним из краеугольных камней описания ультразвуковой картины, акцентирующей внимание на вероятности онкопатологии ЩЖ. Варианты трактовки выявленных кальцификатов вариативны и в значительной степени субъективны. В основном специалисты УЗИ делят их на макрокальцификаты и микрокальцификаты. Данная градация по ряду моментов является принципиальной, но в то же время есть разночтения и неопределенность в оценках.

Первым вариантом кальцификатов узлов ЩЖ являются микрокальцификаты. Это наиболее обсуждаемое проявление кальцификации узлов ЩЖ. В отношении верхнего порога размеров микрокальцификатов единого мнения нет. Z. Gao et al. считают, что микрокальцинаты – это гиперэхогенные очаги диаметром менее 2 мм [13]. По вероятности выявления они выделяют три группы: с максимальными диаметрами $\leq 2,0$ мм, $\leq 1,0$ мм и $\leq 0,5$ мм, из которых $\leq 1,0$ мм является эталонным. S.J. Mandel и J.E. Langer описывают микрокальцификаты как маленькие гиперэхогенные точки до 1 мм [32]. Вариативность оценки их присутствия в паттерне низка [48], поскольку их видят практически все специалисты, у которых имеется определенное разрешение ультразвукового аппарата. Наличие микрокальцификатов рассматривается как частый достоверный признак некоторых видов рака ЩЖ, в первую очередь папиллярного. По данным исследований M.L. Khoo et al., в 86–95% случаев они характерны для папиллярного рака ЩЖ [21]. S. Takashima et al. оценили значение микрокальцификатов в 259 узлах, сравнив ультразвуковую картину и данные морфологического исследования [44]. Из всех

ультразвуковых признаков микрокальцификаты имели наибольшую точность (76%), специфичность (93%) и положительный предсказательный результат (70%) в выявлении рака ЩЖ, но чувствительность этого признака была низкой (36%).

Часть специалистов считает их скоплением псаммомных телец. Считается, что псаммомные тельца свойственны для папиллярного рака ЩЖ, они представляют собой круглые и пластинчатые кальцификации, которые не поляризуются на свету и под действием ультразвука. Псаммомные тельца состоят из аморфного карбонатного фосфата кальция и имеют concentрические и пластинчатые структуры с периферической исчерченностью, что говорит о медленном процессе отложения солей кальция. Основными обнаруженными элементами в псаммомных тельцах ЩЖ являются Ca, P, Mg, Na, Fe и Zn [11].

Однако часть авторов считает, что кальцийсодержащие отложения могут быть соотнесены не только с псаммомными тельцами, но и со стромальным кальцинозом и/или даже с эктопическим костеобразованием [7]. Однако в отличие от папиллярного рака ЩЖ диагностический потенциал микрокальцификации при фолликулярном варианте рака ЩЖ остается неясным, а скорее всего ничтожным. Zheng Yi et al. считают, что ультразвуковым паттерне микрокальцификаты наряду с гипозоженностью и неровными краями узла ЩЖ являются критериальными индикаторами злокачественного процесса [52]. Микрокальцификаты, как правило, не дают акустическую тень, что сразу создает сомнение в термине кальцификат (отложение солей кальция). Считается, что из-за очень небольшого размера микрокальцификатов они не отражают ультразвуковой луч достаточно, чтобы вызвать дистальное акустическое затенение, что отличает их от макрокальцификатов. Часть специалистов считает, что приравнивание «микрокальциноза» к псаммомным тельцам является неверным [15, 43], так как и в доброкачественных узлах, и при диффузном токсическом зобе в ЩЖ обнаруживаются множественные точечные гиперэхогенные очаги [31], что плохо коррелирует с мнением о псаммоматозном происхождении микрокальцификатов [8]. Поэтому нет неопровержимых оснований считать, что истинные микрокальцификаты (псаммоматозные кальцинаты) являются маркерами рака ЩЖ, так как обнаруживаются с большой частотой в доброкачественных, обычно заполненных коллоидами узлах [28]. Упрощенный подход к микрокальцификатам, как к маркерам рака ЩЖ, сегодня отвергнут, во многих работах приводятся и другие варианты патологий ЩЖ, сопровождающиеся формированием кальцийсодержащих депозитов [22, 53].

Часть авторов к микрокальцификатам относит гиперэхогенные артефакты с эффектом хвоста кометы. Такие артефакты представляют собой концентрированный коллоид, который присутствует в доброкачественных кистозных узлах ЩЖ. Кальцификаты внутри коллоида фолликулов ЩЖ при микроскопии в поляризованном свете представляют собой двулучепреломляющие кристаллы оксалата кальция [39], которые обнаруживаются только в ЩЖ человека [38]. Их наличие в узлах ЩЖ с кистозными компонентами в высокой степени свидетельствуют о доброкачественности, принято считать, что такие точечные гиперэхогенные очаги с артефактами «хвоста кометы» помогают отличить доброкачественные узлы ЩЖ от злокачественных. Однако выявление подобных артефактов в солидном компоненте узлов ЩЖ, по мнению H. Wu et al., нельзя считать абсолютным признаком доброкачественности [49]. Анализ частоты «коллоидной» кальцификации между группами патоморфологических препаратов «Опухоль» и «Не опухоль» установил, что разница несущественна, отсутствуют отличия

по составу и количеству кристаллов, а также по фенотипу тироцитов. Также отсутствует связь между числом коллоидных обызвествлений в ЩЖ и возрастом пациентов.

Вторым вариантом кальцификатов ЩЖ считаются грубые и плотные макрокальцификаты размером более 2 мм (верхнего предела нет), дающие акустическую тень. К их числу относятся изолированные макрокальцификаты – полностью кальцинированные узлы ЩЖ с полной задней акустической тенью. Из-за плотной тени, возникающей на переднем контуре, в таком узле невозможно идентифицировать особенности тканевого компонента внутри [35]. При рентгендифракционном исследовании установлено, что большинство макрокальцинатов ЩЖ состоят из гидроксиапатита. Макрокальцификаты, как правило, выявляют в зонах фиброза и в узлах ЩЖ с дистрофическими и дегенеративными изменениями [33]. В отличие от микрокальцификатов, которые принято считать классическим признаком злокачественных опухолей ЩЖ, грубый кальциноз принято считать признаком доброкачественности длительно существующих коллоидных узлов ЩЖ. Однако наличие изолированных макрокальцификатов рассматривается большинством диагностических систем как часть стратификации риска узлов ЩЖ.

Основанием для этого является то, что ни один макрокальцификат не может не пройти стадию микрокальцификата. Макрокальцификаты ЩЖ регистрируются как гиперэхогенные очаги с задней акустической тенью, для них разработаны несколько градаций. G. Russ et al. предложили делить их на внутриузловые, изолированные и краевые макрокальцификаты [40]. M.C. Frates классифицировал их иначе: точечные, грубые и изолированные по краю узла [12]. Анализ данных 1985 пациентов с узлами ЩЖ позволил ему утверждать, что наличие грубых и краевых кальцификатов увеличивает вероятность рака ЩЖ почти в 2 раза, а выявление точечных кальцификатов увеличивает вероятность обнаружения рака ЩЖ почти в 3 раза. В.К. Kim et al. считают, что макрокальцификаты ЩЖ бывают кольцевидными, серповидными, внутриузловыми, а также существует подтип кальцифицированного пятна [23]. К. Kobayashi et al. разделили макрокальцификаты на крапчатые, фрагментарные, массивные и eggshell («яичная скорлупа») [26]. E.J. Ha et al. предложили классифицировать макрокальцификаты как неполные (толстые и периферические кальцификаты менее чем в 50% поверхности узла), полные (толстые и периферические кальцификаты более чем в 50% поверхности) и краевые (утолщение размером менее 0,5 мм с окружностью больше 50%) [18]. W. Paik et al. разделили изолированные макрокальцификаты на центральные и краевые [36]. Центральная кальцификация была определена как кальцифицированный узел с внутриузловым макрокальцификатом, расположенным в его центре. Центральные обызвествления могут быть полными (компактные цельные обызвествления) или частичными (грубые частичные обызвествления с очевидным некальцинированным компонентом мягких тканей внутри обызвествленного узла). Исследователи не нашли существенной разницы в частоте злокачественных опухолей между полными и частичными центральными кальцификациями ($P = 0,999$). Y. Li et al., оценивая эффективность и безопасность радиочастотной абляции в лечении кальцифицированных доброкачественных узлов ЩЖ, разделили их на две группы: группу точечных эхогенных очагов и группу макрокальцификатов [29]. Кроме того, вторая группа была дополнительно разделена на подгруппы с «сильной кальцинацией» и «слабой кальцинацией» на основе их морфологических характеристик.

Говоря о высокой вероятности злокачественности узлов ЩЖ различного строения, специалисты отмечают, что комбинация микрокальцификатов и макрокальцификатов в сочетании с другими признаками могут с высокой долей вероятности свидетельствовать о злокачественном процессе [24, 37]. A. Gürsoy et al. считают, что наличие в узле ЩЖ макрокальцификатов, окруженных по периферии микрокальцификатами, может свидетельствовать о некрозе центральной зоны и об образовании псаммомных телец на периферии, что характерно для злокачественных новообразований [17].

Третий тип кальцификации – периферическая или краевая («яичная скорлупа»). Термином «периферическая (ободковая) кальцификация» обозначается полное или неполное криволинейное обызвествление. При изучении микроструктуры данного типа кальцификации выявляются агрегированные мелкие сферы разного размера с внутренней радиальной структурой. Данный тип обызвествления ранее считали признаком доброкачественности узлов ЩЖ. В частности, D.T. Ginat et al. утверждают, что периферическая кальцификация наряду с чисто кистозным строением узла ЩЖ является статистически значимым показателем доброкачественности [14]. Однако последние публикации говорят, что такие кальцификаты могут быть и в злокачественных опухолях [42]. Особенно неблагоприятным признаком считается прерывистая кальцификация, говорящая о вероятном инвазивном росте [45].

T.-Ch.Kuo et al. изучили 189 фолликулярных опухолей ЩЖ на наличие кальцификатов, которые были обнаружены в 21 узле, в том числе 13 макрокальцификатов, 6 кальцификатов яичной скорлупы и 2 случая микрокальцификации [27]. На основании сравнительного изучения морфологических препаратов и протоколов УЗИ они пришли к выводу, что наличие кальцификации в ультразвуковом паттерне является независимым фактором для прогнозирования фолликулярного рака и позволяет отличить рак от аденомы. Но большинство ученых утверждает, что кальцификация не является достоверным дифференциальным признаком при фолликулярных опухолях ЩЖ. По данным J. Guerlain et al., не существует статистической корреляции между различными типами кальцификации и статусом опухоли [16]. Поэтому, говоря значении факта наличия кальцификата в выявлении опухолей ЩЖ, они указывают на высокую специфичность (100%), но плохую чувствительность (44%).

Существующие ультразвуковые системы стратификации риска рака ЩЖ в своем большинстве содержат признак «кальцификация», хотя оценка его неоднозначна. В частности, изолированные макрокальцификаты классифицируются как промежуточные подозрительные узлы в K-TIRADS [10] и как умеренно подозрительные узлы в ACR TI-RADS [15,46].

J. Yang et al. [50], изучая диагностическую эффективность шести ультразвуковых систем стратификации риска (ATASPS, AACE/ACE/AME, K-TIRADS, EU-TIRADS, ACR-TIRADS и C-TIRADS) при фолликулярных новообразованиях ЩЖ, установили, что в случаях фолликулярного рака и аденом не было существенных различий ($P = 0,936$) по ультразвуковому признаку «кальцификация» [50]. Частота малигнизации узлов ЩЖ с микрокальцинозом была (21,43%) чуть выше, чем с макрокальцинозом (18,01%), при этом не было выявлено существенной разницы в типе кальцификации в опухолях. Согласно ATA, макрокальцификаты являются критерием доброкачественности [25], тогда как микрокальцификаты в солидном гипоехогенном узле (или в солидном гипоехогенном компоненте частично кистозного узла) относятся к высокому риску малигнизации (оценочный риск малигнизации > 70–90%) [19].

Система сонографических паттернов Американской ассоциации щитовидной железы (ATASPS) описывает пять уровней подозрения на злокачественность, основанных на сонографическом появлении узла ЩЖ. Изолированные кальцификации, включенные в ATASPS, находятся в солидных гипоехогенных узлах высокого подозрения (HS) и включают как микрокальцификаты, так и периферические прерывистые кальцификации с экструзией мягких тканей. Негипоехогенные узлы ЩЖ с этими и другими паттернами кальцификации, которые определяются как кальцификация без высокого подозрения (NHSC), не поддаются классификации с помощью ATASPS. Макрокальцификаты составляют большинство NHSC, и они не изменяют ожидаемый риск злокачественности ATASPS, основанный на особенностях В-режима.

Выводы. Большинство публикаций говорят о том, что кальцийсодержащие депозиты в узлах ЩЖ свидетельствуют о тяжелой необратимой перестройке тканей с утратой способности регулировать минеральный обмен. УЗИ позволяет не только выявлять кальцификаты узлов ЩЖ, начиная с 1-2 мм, но и фиксировать особенности их распределения. В опухолях ЩЖ кальцификация является одним из наиболее весомых признаков, но и в них она может иметь различную выраженность и трактовку. Еще не найдены объяснения различиям в минеральном составе различных кальцификатов ЩЖ, хотя они, несомненно, существуют. Будучи неинвазивным методом, УЗИ дает возможности не только давать описательную картину кальцификатов, но и отслеживать их изменение со временем.

Литература

1. Возможности ультразвукового метода исследования в ранней диагностике рака щитовидной железы / А.М. Шулушко, В.И. Семиков, А.Р. Паталова и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 2. С. 38–44.
2. Классификация TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы. Методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики / Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч, Н.В. Заболотская и др. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2020. 56 с.
3. Левински А., Адамчевски З. Узловой зоб, подозрительный на злокачественность // *Thyroid International*. 2013. № 1. С. 1–18.
4. Структура и морфология нанокристаллических кальцификатов щитовидной железы / С.Н. Данильченко, А.С. Станиславов, В.Н. Кузнецов и др. // Журнал нано-та електронної фізики. 2016. Т. 8, № 1, 01031(6pp).
5. Тимофеева Л.А., Шубин Л.Б. Экспертная оценка стратификационной системы диагностики узловой патологии щитовидной // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9, № 1. С. 48–56. DOI: 10.21569/222274152019914856.
6. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В.П. Харченко, П.М. Котляров, М.С. Могутов и др. М.: Видар-М, 2007. 232 с.
7. Bai Y., Zhou G., Nakamura M. et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.*, 2009, vol. 22(7), pp. 887–894. DOI: 10.1038/modpathol.2009.38. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19305382.
8. Bilici S., Yigit O., Onur F. et al. Histopathological investigation of intranodular echogenic foci detected by thyroid ultrasonography. *Am J Otolaryngol.*, 2017, vol. 38, pp. 608–613.
9. Chen G., Zhu X.Q., Zou X. et al. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China. *Eur Surg Res.*, 2009, vol. 42(3), pp. 137–142. DOI: 10.1159/000196506.
10. Clinical Application of the 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TI-RADS)]. *J Korean Soc Radiol.*, 2023, vol. 84(1), pp. 92–109. DOI: 10.3348/jksr.2022.0158.
11. De Santis S., Sotgiu G., Crescenzi A. et al. On the chemical composition of psammoma bodies microcalcifications in thyroid cancer tissues. *J Pharm Biomed Anal.*, 2020, vol. 190, 113534. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113534. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32841781.
12. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M. et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006, vol. 91(9), pp. 3411–3417. DOI: 10.1210/jc.2006-0690. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835280.

13. Gao Z., Lu Q., Yan J. Value of differential diagnosis of contrast-enhanced ultrasound in benign and malignant thyroid nodules with microcalcification. *Oncol Lett.*, 2019, vol. 17(5), pp. 4545–4549.
14. Ginat D.T., Butani D., Giampoli E.J. et al. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q*, 2010, vol. 26, pp. 171–178.
15. Grant E.G., Tessler F.N., Hoang J.K. et al. Thyroid ultrasound reporting Lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2015, vol. 12, pp. 1272–1279.
16. Guerlain J., Perie S., Lefevre M. et al. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(10), e0224138. DOI: 10.1371/journal.pone.0224138.
17. Gürsoy A., Erdoğan M.F. Ultrasonographic Approach to Thyroid Nodules: State of Art. *Thyroid International*, 2012, no. 3, pp. 3–14.
18. Ha E.J., Baek J.H., Lee J.H. et al. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules. *Eur Radiol.*, 2014, vol. 24(6), pp. 1403–1409. DOI: 10.1007/s00330-014-3123-z.
19. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*, 2016, vol. 26(1), pp. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
20. Horvath E., Majlis S., et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94(5), pp. 1748–1751.
21. Khoo M.C., Asa S.L., Witterick I.J., Freeman J.L. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *HEAD and NECK*, 2002, vol. 24, I.7, pp. 651–655.
22. Kim B.K., Choi Y.S., Kwon H.J. et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 155–160. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0294.
23. Kim B.K., Lee E.M., Kim J.H. et al. Relationship between ultrasonographic and pathologic calcification patterns in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97(41), e12675. DOI: 10.1097/MD.00000000000012675.
24. Kim B.M., Kim M.J., Kim E.K. et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med*. 2008;27:1425–1430.
25. Kobaly K., Kim C.S., Langer J.E., Mandel S.J. Macrocalcifications Do Not Alter Malignancy Risk Within the American Thyroid Association Sonographic Pattern System When Present in Non-High Suspicion Thyroid Nodules. *Thyroid.*, 2021, vol. 31(10), pp. 1542–1548. DOI: 10.1089/thy.2021.0140. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34314256.
26. Kobayashi K., Fujimoto T., Ota H. et al. Calcifications in thyroid tumors on ultrasonography: calcification types and relationship with histopathological type. *Ultrasound Int Open.*, 2018, vol. 4(2), pp. e45–e51. DOI: 10.1055/a-0591-6070.
27. Kuo T.-Ch., Wu M.-H., Chen K.-Y. et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian Journal of Surgery*, 2020, vol. 43, iss. 1, pp. 339–346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.04.016>.
28. Lee J., Lee S.Y., Cha S.H. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid.*, 2013, vol. 23(9), pp. 1106–1112. DOI: 10.1089/thy.2012.0406. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23311668.
29. Li Y., He H., Li W. et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for calcified benign thyroid nodules: results of over 5 years' follow-up. *BMC Med Imaging*, 2022, vol. 22(1), p. 75. DOI: 10.1186/s12880-022-00795-5. PMID: 35459125; PMCID: PMC9027040.
30. Lu Z., Mu Y., Zhu H. et al. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules. *World J Surg.*, 2011, vol. 35(1), pp. 122–127. DOI: 10.1007/s00268-010-0827-3.
31. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y. et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol.*, 2014, vol. 203, pp. 1310–1316.
32. Mandel S.J., Langer J.E. Ultrasound of Nodular Thyroid Enlargement. In: Baskin H.J., Duick D.S., Levine R.A., eds. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Springer, New York, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4785-6_7.
33. Mathonnet M., Dessombz A., Bazin D. et al. Chemical diversity of calcifications in thyroid and hypothetical link to disease. *Comptes Rendus Chimie*, 2016, vol. 19, pp. 1672–1678.
34. Middleton W.D., Teefey S.A., Reading C.C. et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association guidelines. *AJR Am J Roentgenol.*, 2018, vol. 210, pp. 1148–1154.
35. Na D.G., Kim D.S., Kim S.J. et al. Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35, pp. 212–219.
36. Paik W., Na D.G., Gwon H.Y., Kim J. CT features of thyroid nodules with isolated macrocalcifications detected by ultrasonography. *Ultrasonography*, 2020, vol. 39(2), pp. 130–136. DOI: 10.14366/usg.19045. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31962383; PMCID: PMC7065983.

37. Reading C.C., Charboneau J.W., Hay I.D., Sebo T.J. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q*, 2005, vol. 21(3), pp. 157–165. DOI: 10.1097/01.ruq.000017-4750.27010.68. PMID: 16096611.
38. Reid J.D., Choi C.H., Oldroyd N.O. Calcium oxalate crystals in the thyroid. Their identification, prevalence, origin, and possible significance. *Am J Clin Pathol.*, 1987, vol. 87(4), pp. 443–454. DOI: 10.1093/ajcp/87.4.443. PMID: 2435146.
39. Richter M.N., McCarty K.S. Anisotropic crystals in the human thyroid gland. *Am J Pathol.* 1954 May-Jun;30(3):545-53. PMID: 13158527; PMCID: PMC1942528.
40. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.*, 2017, vol. 6(5), pp. 225–237. DOI: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
41. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35(1), pp. 25–38. DOI: 10.14366/usg.15027.
42. Shin H.S., Na D.G., Paik W. et al. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules with Macrocalcification and Rim Calcification Based on Ultrasound Patterns. *Korean J Radiol.*, 2021, vol. 22(4), pp. 663–671. DOI: 10.3348/kjr.2020.0381. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33660454; PMCID: PMC8005340.
43. Tahvildari A.M., Pan L., Kong C.S., Desser T. Sonographic-pathologic correlation for punctate echogenic reflectors in papillary thyroid carcinoma: what are they? *J Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35, pp. 1645–1652.
44. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et al. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound.*, 1995, vol. 23(3), pp. 179–184. DOI: 10.1002/jcu.1870230306. PMID: 7730464.
45. Taki S., Terahata S., Yamashita R. et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging.*, 2004, vol. 28, pp. 368–371.
46. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2017, vol. 14, pp. 587–595.
47. Timofeeva L.A., Sencha E.A., Aleksandrov Yu.K. et al. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System. In: *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. Cham, Springer Verlag, 2019, pp. 131–145.
48. Wienke J.R., Chong W.K., Fielding J.R. et al. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med.*, 2003, vol. 22(10), pp. 1027–1031. DOI: 10.7863/jum.2003.22.10.1027.
49. Wu H., Zhang B., Li J. et al. Echogenic foci with comet-tail artifact in resected thyroid nodules: Not an absolute predictor of benign disease. *PLoS One*, 2018, vol. 13, e0191505. DOI: 10.1371/journal.pone.0191505.
50. Yang J., Sun Y., Li X. et al. Diagnostic performance of six ultrasound-based risk stratification systems in thyroid follicular neoplasm: A retrospective multi-center study. *Front Oncol.*, 2022, vol. 20, p. 12, 1013410. DOI: 10.3389/fonc.2022.1013410. PMID: 36338713; PMCID: PMC9632336.
51. Yoon S.J., Na D.G., Gwon H.Y. et al. Similarities and differences between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol.*, 2019, vol. 213, W76–W84.
52. Zheng Yi, Xu Shangyan, Zheng Zhan et al. Ultrasonic Classification of Multicategory Thyroid Nodules Based on Logistic Regression. *Ultrasound Quarterly*, 2020, vol. 36(2), pp. 146–157. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000453.
53. Zhou J., Yin L., Wei X. et al. Superficial Organ and Vascular Ultrasound Group of the Society of Ultrasound in Medicine of the Chinese Medical Association; Chinese Artificial Intelligence Alliance for Thyroid and Breast Ultrasound. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, vol. 70(2), pp. 256–279. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827126.

СТЕПАНОВ ВЛАДИМИР ГЕННАДЬЕВИЧ – министр, Министерство здравоохранения Чувашской Республики, Россия, Чебоксары (medicin_prm@car.ru).

АЛЕКСАНДРОВ ЮРИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль (yuka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>).

ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

Vladimir G. STEPANOV, Yuri K. ALEKSANDROV, Lyunov A. TIMOFEEVA

OSTEOCALCIFICATIONS OF THYROID NODULES

Key words: ultrasound examination, nodular goiter, thyroid cancer, calcification.

According to the world statistics, when performing thyroid ultrasound, calcifications are detected in 20-33% of nodules of various structures. In recent years, there has been a sharp increase in the number of publications devoted to the assessment of this phenomenon, which is the basis for their study and development of their own approach.

The aim is to generalize and systematize the materials available in available scientific Russian and foreign publications on the features of the structure and distribution of calcifications in nodular thyroid formations and on the opportunities of ultrasound examination in their detection and identification from the position of oncological risk.

Materials and methods. To achieve the aim, methods of comparison, generalization, analysis, synthesis, grouping of classifications and systematization of data contained in publications of domestic and foreign authors were used.

Results. Thyroid calcifications were previously rarely detected at the stage of preoperative examination of patients. With the widespread introduction of ultrasound into practice, such "findings" have become frequent. Despite a large number of patients with thyroid calcifications, attempts have not been made to seriously analyze and systematize this ultrasound sign, although some scientists consider them predictors of thyroid cancer. Attempts to seriously study the composition of calcifications in various nodules of the thyroid gland are occasional; they have not yielded practical results yet. Separation of calcium-containing deposits in thyroid nodules into microcalcifications and macrocalcifications significantly increased the diagnostic weight of the first group, which caused the predominant place of the sign "microcalcifications" in papillary thyroid cancer. There is no consensus on macrocalcifications. Various variants of their structure and the duration of their formation do not yet allow them to be adequately systematized from the perspective of predicting the diagnosis.

Conclusions. According to the majority of the authors of the sources studied, calcium-containing deposits in the nodules of the thyroid gland indicate a severe irreversible restructuring of tissues with loss of their ability to regulate mineral metabolism. With the help of ultrasound, it is possible to not only get a descriptive presentation of calcifications, but to track their change over time as well.

References

1. Shulutko A.M., Semikov V.I., Patalova A.R. et al. *Vozможnosti ul'trazvukovogo metoda issledovaniya v rannei diagnostike raka shhitovidnoi zhelezy* [Possibilities of Ultrasound Method of Research in Early Diagnostics of Thyroid Carcinoma]. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*, 2017, vol. 176, no. 2, pp. 38–44.
2. Fisenko E.P., Sich Yu.P., ZabolotskaYa N.V. et al. *Klassifikatsiya TI-RADS v otsenke stepeni zlokachestvennosti uzlov shhitovidnoi zhelezy. Metodicheskoe posobie dlya vrachei ul'trazvukovoi diagnostiki* [Classification of TI-RADS in assessing the degree of malignancy of thyroid nodules. Methodical manual for doctors of ultrasound diagnostics]. Moscow, 2020, 56 p.
3. Levinski A., Adamchevski Z. *Uzlovoi zob, podozritel'nyi na zlokachestvennost'* [Nodular goiter, suspicious of malignancy]. *Thyroid International*, 2013, no. 1, pp. 1–18.
4. Danil'chenko S.N., Stanislavov A.S., Kuznecov V.N. et al. *Struktura i morfologiya nanokristallicheskih kal'tsifikatov shhitovidnoi zhelezy* [Structure and Morphology of Nanocrystalline Calcifications in Thyroid]. *Zhurnal nano-ta elektronnoi fiziki*, 2016, vol. 8, no. 1, 01031(6pp).
5. Timofeeva L.A., Shubin L.B. *Ekspertnaya otsenka stratifikatsionnoi sistemy diagnostiki uzlovoy patologii shhitovidnoi* [Expert Evaluation of Stratification System for Nodular Thyroid Pathology Diagnostics]. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 48–56. DOI: 10.21569/222274152019914856.
6. Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Mogutov M.S. et al. *Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy shhitovidnoi zhelezy* [Ultrasound diagnosis of thyroid diseases]. Moscow, Vidar-M Publ., 2007, 232 p.
7. Bai Y., Zhou G., Nakamura M. et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.*, 2009, vol. 22(7), pp. 887–894. DOI: 10.1038/modpathol.2009.38. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19305382.
8. Bilici S., Yigit O., Onur F. et al. Histopathological investigation of intranodular echogenic foci detected by thyroid ultrasonography. *Am J Otolaryngol.*, 2017, vol. 38, pp. 608–613.
9. Chen G., Zhu X.Q., Zou X. et al. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China. *Eur Surg Res.*, 2009, vol. 42(3), pp. 137–142. DOI: 10.1159/000196506.
10. Clinical Application of the 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TI-RADS). *J Korean Soc Radiol.*, 2023, vol. 84(1), pp. 92–109. DOI: 10.3348/jksr.2022.0158.

11. De Santis S., Sotgiu G., Crescenzi A. et al. On the chemical composition of psammoma bodies microcalcifications in thyroid cancer tissues. *J Pharm Biomed Anal.*, 2020, vol. 190, 113534. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113534. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32841781.
12. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M. et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006, vol. 91(9), pp. 3411–3417. DOI: 10.1210/jc.2006-0690. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835280.
13. Gao Z., Lu Q., Yan J. Value of differential diagnosis of contrast-enhanced ultrasound in benign and malignant thyroid nodules with microcalcification. *Oncol Lett.*, 2019, vol. 17(5), pp. 4545–4549.
14. Ginat D.T., Butani D., Giampoli E.J. et al. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q*, 2010, vol. 26, pp. 171–178.
15. Grant E.G., Tessler F.N., Hoang J.K. et al. Thyroid ultrasound reporting Lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2015, vol. 12, pp. 1272–1279.
16. Guerlain J., Perie S., Lefevre M. et al. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(10), e0224138. DOI: 10.1371/journal.pone.0224138.
17. Gürsoy A., Erdoğan M.F. Ultrasonographic Approach to Thyroid Nodules: State of Art. *Thyroid International*, 2012, no. 3, pp. 3–14.
18. Ha E.J., Baek J.H., Lee J.H. et al. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules. *Eur Radiol.*, 2014, vol. 24(6), pp. 1403–1409. DOI: 10.1007/s00330-014-3123-z.
19. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*, 2016, vol. 26(1), pp. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
20. Horvath E., Majlis S., et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94(5), pp. 1748–1751.
21. Khoo M.C., Asa S.L., Witterick I.J., Freeman J.L. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *HEAD and NECK*, 2002, vol. 24, I.7, pp. 651–655.
22. Kim B.K., Choi Y.S., Kwon H.J. et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 155–160. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0294.
23. Kim B.K., Lee E.M., Kim J.H. et al. Relationship between ultrasonographic and pathologic calcification patterns in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97(41), e12675. DOI: 10.1097/MD.00000000000012675.
24. Kim B.M., Kim M.J., Kim E.K. et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med*. 2008;27:1425–1430.
25. Kobaly K., Kim C.S., Langer J.E., Mandel S.J. Macrocalcifications Do Not Alter Malignancy Risk Within the American Thyroid Association Sonographic Pattern System When Present in Non-High Suspicion Thyroid Nodules. *Thyroid.*, 2021, vol. 31(10), pp. 1542–1548. DOI: 10.1089/thy.2021.0140. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34314256.
26. Kobayashi K., Fujimoto T., Ota H. et al. Calcifications in thyroid tumors on ultrasonography: calcification types and relationship with histopathological type. *Ultrasound Int Open.*, 2018, vol. 4(2), pp. e45–e51. DOI: 10.1055/a-0591-6070.
27. Kuo T.-Ch., Wu M.-H., Chen K.-Y. et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian Journal of Surgery*, 2020, vol. 43, iss. 1, pp. 339–346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.04.016>.
28. Lee J., Lee S.Y., Cha S.H. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid.*, 2013, vol. 23(9), pp. 1106–1112. DOI: 10.1089/thy.2012.0406. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23311668.
29. Li Y., He H., Li W. et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for calcified benign thyroid nodules: results of over 5 years' follow-up. *BMC Med Imaging*, 2022, vol. 22(1), p. 75. DOI: 10.1186/s12880-022-00795-5. PMID: 35459125; PMCID: PMC9027040.
30. Lu Z., Mu Y., Zhu H. et al. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules. *World J Surg.*, 2011, vol. 35(1), pp. 122–127. DOI: 10.1007/s00268-010-0827-3.
31. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y. et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol.*, 2014, vol. 203, pp. 1310–1316.
32. Mandel S.J., Langer J.E. Ultrasound of Nodular Thyroid Enlargement. In: Baskin H.J., Duick D.S., Levine R.A., eds. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Springer, New York, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4785-6_7.
33. Mathonnet M., Dessombz A., Bazin D. et al. Chemical diversity of calcifications in thyroid and hypothetical link to disease. *Comptes Rendus Chimie*, 2016, vol. 19, PP. 1672–1678.
34. Middleton W.D., Teefey S.A., Reading C.C. et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association guidelines. *AJR Am J Roentgenol.*, 2018, vol. 210, pp. 1148–1154.
35. Na D.G., Kim D.S., Kim S.J. et al. Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35, pp. 212–219.

36. Paik W., Na D.G., Gwon H.Y., Kim J. CT features of thyroid nodules with isolated macrocalcifications detected by ultrasonography. *Ultrasonography*, 2020, vol. 39(2), pp. 130–136. DOI: 10.14366/usg.19045. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31962383; PMCID: PMC7065983.
37. Reading C.C., Charboneau J.W., Hay I.D., Sebo T.J. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q*, 2005, vol. 21(3), pp. 157–165. DOI: 10.1097/01.ruq.000017-4750.27010.68. PMID: 16096611.
38. Reid J.D., Choi C.H., Oldroyd N.O. Calcium oxalate crystals in the thyroid. Their identification, prevalence, origin, and possible significance. *Am J Clin Pathol.*, 1987, vol. 87(4), pp. 443–454. DOI: 10.1093/ajcp/87.4.443. PMID: 2435146.
39. Richter M.N., McCarty K.S. Anisotropic crystals in the human thyroid gland. *Am J Pathol.* 1954 May-Jun;30(3):545-53. PMID: 13158527; PMCID: PMC1942528.
40. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.*, 2017, vol. 6(5), pp. 225–237. DOI: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
41. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*, 2016, vol. 35(1), pp. 25–38. DOI: 10.14366/usg.15027.
42. Shin H.S., Na D.G., Paik W. et al. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules with Macrocalcification and Rim Calcification Based on Ultrasound Patterns. *Korean J Radiol.*, 2021, vol. 22(4), pp. 663–671. DOI: 10.3348/kjr.2020.0381. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33660454; PMCID: PMC8005340.
43. Tahvildari A.M., Pan L., Kong C.S., Desser T. Sonographic-pathologic correlation for punctate echogenic reflectors in papillary thyroid carcinoma: what are they? *J Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35, pp. 1645–1652.
44. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et al. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound.*, 1995, vol. 23(3), pp. 179–184. DOI: 10.1002/jcu.1870230306. PMID: 7730464.
45. Taki S., Terahata S., Yamashita R. et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging.*, 2004, vol. 28, pp. 368–371.
46. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.*, 2017, vol. 14, pp. 587–595.
47. Timofeeva L.A., Sencha E.A., Aleksandrov Yu.K. et al. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System. In: *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. Cham, Springer Verlag, 2019, pp. 131–145.
48. Wienke J.R., Chong W.K., Fielding J.R. et al. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med.*, 2003, vol. 22(10), pp. 1027–1031. DOI: 10.7863/jum.2003.22.10.1027.
49. Wu H., Zhang B., Li J. et al. Echogenic foci with comet-tail artifact in resected thyroid nodules: Not an absolute predictor of benign disease. *PLoS One*, 2018, vol. 13, e0191505. DOI: 10.1371/journal.pone.0191505.
50. Yang J., Sun Y., Li X. et al. Diagnostic performance of six ultrasound-based risk stratification systems in thyroid follicular neoplasm: A retrospective multi-center study. *Front Oncol.*, 2022, vol. 20, p. 12, 1013410. DOI: 10.3389/fonc.2022.1013410. PMID: 36338713; PMCID: PMC9632336.
51. Yoon S.J., Na D.G., Gwon H.Y. et al. Similarities and differences between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol.*, 2019, vol. 213, W76–W84.
52. Zheng Yi, Xu Shangyan, Zheng Zhan et al. Ultrasonic Classification of Multicategory Thyroid Nodules Based on Logistic Regression. *Ultrasound Quarterly*, 2020, vol. 36(2), pp. 146–157. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000453.
53. Zhou J., Yin L., Wei X. et al. Superficial Organ and Vascular Ultrasound Group of the Society of Ultrasound in Medicine of the Chinese Medical Association; Chinese Artificial Intelligence Alliance for Thyroid and Breast Ultrasound. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, vol. 70(2), pp. 256–279. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827126.

VLADIMIR G. STEPANOV – Minister, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, Cheboksary (medicin_prm@cap.ru).

YURI K. ALEKSANDROV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Yaroslavl State Medical University, Russia, Yaroslavl (yka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>).

LYUBOV A. TIMOFEEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pro-paedeutics of Internal Diseases with a course in Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

Формат цитирования: Степанов В.Г., Александров Ю.К., Тимофеева Л.А. Остеокальцификаты узлов щитовидной железы [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 139–150. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/13>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-139-150.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Борсуков, Д.А. Дорошенко, А.И. Скутарь ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1
И.В. Опалинская, Е.И. Бусалаева, В.Е. Бабокин, Н.П. Васильева, С.С. Федорова, Е.П. Степанова ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ	14
Д.В. Пасынков, С.Н. Меринов, Е.А. Романычева, Л.Х. Мухаматгалеева, О.А. Павликова, М.Н. Насруллаев, А.Л. Федоров, О.В. Бусыгина К ВОПРОСУ О СОПОСТАВИМОСТИ РАЗМЕРОВ ИЗМЕНЕНИЙ, СООТВЕТСТВУЮЩИХ РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРИ ПЛЕНОЧНОЙ И ЦИФРОВОЙ МАММОГРАФИИ	23
М.М. Романов, Ирек Р. Хафизов, Ильдар Р. Хафизов, Р.Г. Хафизов ПРЕЦИЗИОННЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СТИРАЕМОСТИ И ПОЛНОМ ОТСУТСТВИИ ЗУБОВ	32
Г.Р. Рувинская, Е.Н. Силантьева, А.М. Азариди ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА АПЕКСИФИКАЦИИ В ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА	42
К.Н. Шурыгин, Р.С. Матвеев, Б.Н. Ханбиков ПРОБЛЕМЫ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП К СЪЕМНЫМ ПРОТЕЗАМ	53

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.М. Лузикова, В.Е. Сергеева, Н.Е. Гималдинова ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СВЕТОВОГО РЕЖИМА И МЕЛАТОНИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА КРЫС, ОПОСРЕДОВАННУЮ СЕРОТОНИНСОДЕРЖАЩИМИ ТУЧНЫМИ КЛЕТКАМИ	60
Н.Ю. Тимофеева ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА МОРФОЛОГИЮ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС-САМЦОВ	73

ОБЗОРЫ

А.В. Алексеева, Ф.В. Орлов, И.А. Веденева, А.В. Голенков ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ	85
Е.А. Андронников, В.Н. Диомидова, Н.С. Николаев, Р.Н. Драндров, Н.В. Гоголина ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ СУБАКРОМИАЛЬНОГО ИМПИДЖМЕНТ-СИНДРОМА	101
Н.В. Бубнова, Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко, А.А. Котёлкина, Е.С. Самакина БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СЕЛЕНА (обзор литературы)	114
Е.Е. Николаев, А.В. Голенков, И.В. Мадянов ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В КОНТЕКСТЕ ВЛИЯНИЯ НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС	124
В.Г. Степанов, Ю.К. Александров, Л.А. Тимофеева ОСТЕОКАЛЬЦИФИКАТЫ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	139