

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 2 2024

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)

Сенча Александр Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

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)

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.А. КУВАЙСКАЯ, Л.А. БЕЛОВА, Ю.Д. УДАЛОВ,
А.А. КИСЕЛЕВА, Д.В. БЕЛОВ

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ФОРМА АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Ключевые слова: кардиоваскулярная форма автономной нейропатии, кардиоваскулярные тесты, рак молочной железы, противоопухолевая терапия, реабилитация.

Данная статья посвящена изучению кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у больных раком молочной железы в процессе противоопухолевой терапии. Так как вегетативная нервная система является важной составляющей в поддержании гомеостаза, изучение ее дисфункции в виде кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и применение реабилитационных мероприятий для коррекции данного состояния не вызывают сомнений.

Цель исследования – изучить кардиоваскулярную форму автономной нейропатии у больных раком молочной железы в процессе комплексной противоопухолевой терапии и оценить динамику состояния после применения реабилитационных мероприятий.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое исследование на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России в период с сентября 2021 г. по июнь 2023 г., проанализированы данные 60 пациентов (все женщины) с раком молочной железы I–IV стадии возрастных групп: 25–45 лет, 46–65 лет, 66–80 лет. Проведены неврологический осмотр, физикальное обследование. Для диагностики кардиоваскулярной формы автономной нейропатии использовались стандартизованные тесты.

Научная новизна данного исследования заключается в выявлении кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у больных раком молочной железы в процессе комплексной противоопухолевой терапии и оценки ее состояния при применении соответствующих реабилитационных мероприятий.

Результаты исследования. Основные жалобы пациентов с раком молочной железы, перенесших хирургическое лечение в раннем послеоперационном периоде, были: боль в руке (50,0%) и отек руки на стороне операции (62,5%); боль в плечевом суставе (62,5%), ограничение амплитуды движений в плечевом суставе на стороне операции (50%). Пациенты, получавшие лучевую терапию, отмечали жалобы на кожные проявления – (50,0%), онемение пальцев рук и стоп (52,1%), учащенное сердцебиение (54,3%), ощущение перебоев в области сердца (52,1%), частое изменение показателей артериального давления (47,8%). Для пациентов, получавших противоопухолевую лекарственную терапию, характерны жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы – тошнота, рвота, отвращение к пище, учащенный жидкий стул (33,3%); выпадение волос (33,3%). Проводя сравнительный анализ результатов кардиоваскулярных тестов до и после реабилитационных мероприятий, можно отметить, что увеличилось количество пациентов с нормальными показателями по всем тестам на 36,6% после реабилитационных мероприятий.

Выводы. Проведение медицинской реабилитации продемонстрировало положительный эффект в виде снижения симптомов кардиоваскулярной формы автономной нейропатии, нормализации работы вегетативной нервной системы.

Введение. Злокачественные новообразования молочных желез (ЗНО МЖ) стабильно занимают одни из первых позиций в структуре причин заболеваемости и смертности женщин от них [8]. В 2020 г. в России зарегистрирован 64 951 новый случай рака молочной железы (РМЖ). Средний возраст заболевших составил 61 год [2].

Благодаря значительным улучшениям в раннем выявлении и адъювантной терапии ожидается, что пациенты с ранним РМЖ проживут достаточно долго [5]. Многие факторы могут способствовать ухудшению кардиометаболического профиля, начиная от специфических побочных эффектов адъювантной терапии и заканчивая привычками пациента в физической нагрузке/питании и психологическим профилем [7]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) быстро становятся преобладающей причиной смертности среди лиц старше 60 лет, перенесших РМЖ [10]. Выделяют множество механизмов, способствующих развитию повышенного риска [7], один из которых – гормональная и иммунологическая дисфункция; другие менее известны – изменение вегетативной регуляции сердца, но они могут играть дополнительную негативную роль [4, 15].

Более того, изменения вегетативной регуляции сердца сами по себе могут характеризовать несколько кардиометаболических заболеваний, таких как гипертония, ишемическая болезнь сердца, ожирение и диабет [6, 13]. Кроме того, в литературе представлены данные, демонстрирующие роль дисфункции вегетативной регуляции сердца даже при раке [4].

При этом актуальность изучаемой проблемы не вызывает сомнений, так как в литературных источниках практически отсутствуют данные о развитии кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у больных РМЖ на фоне противоопухолевой терапии. Следовательно, установление связи в использовании методов медицинской реабилитации для больных РМЖ и нормализации функций ВНС позволит указать дополнительные критерии прогноза клинического течения заболевания, определить наиболее приемлемый вид противоопухолевого лечения и реабилитационных мероприятий.

Цель работы – изучить кардиоваскулярную форму автономной нейропатии (КАН) у больных РМЖ в процессе комплексной противоопухолевой терапии и оценить динамику состояния после применения реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое исследование на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России в период с сентября 2021 г. по июнь 2023 г., проанализированы данные 60 пациентов (все женщины) с РМЖ I–IV стадии возрастных групп: 25–45 лет – 16 человек, 46–65 лет – 30 человек, 66–80 лет – 14 человек.

Проведены физикальное обследование, неврологический осмотр, дана оценка поверхностной и глубокой чувствительности, параметров сердечно-сосудистой системы, что необходимо учитывать в диагностике КАН.

Стандартизованные кардиоваскулярные тесты (КВТ), предложенные D. Ewing в 1975 г., применялись для диагностики КАН. Наличие КАН следует отмечать при выявлении патологического результата одного теста, а критерием диагноза КАН является патологический результат двух и более тестов [1].

Программа StatTech v. 3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) использовалась для проведения статистического анализа. Критерий Уилкоксона использовался при сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах.

Научная новизна данного исследования заключается в выявлении КАН у больных раком молочной железы в процессе комплексной противоопухолевой терапии и оценке ее состояния при применении соответствующих реабилитационных мероприятий.

Результаты исследования и их обсуждение. Рассматривая клинические проявления, важно отметить возрастные категории пациентов в процессе получения комплексной противоопухолевой терапии, в ходе которой хирургическое лечение получали 13,3% пациентов, лучевую терапию – 76,6% и противоопухолевую лекарственную терапию – 10,0%.

Одними из основных жалоб больных РМЖ, перенесших хирургическое лечение в раннем послеоперационном периоде, были: боль в руке (50,0%) и отек руки на стороне операции (62,5%); боль в плечевом суставе (62,5%), ограничение амплитуды движений в плечевом суставе на стороне операции (50%); повышенная утомляемость (37,5%); трудности в самообслуживании (37,5%); раздражительность (37,5%); тревога, связанная с чувством потери женственности, страхом перед возможным распадом семьи и изменением отношения окружающих (25,0%); нарушение сна в виде трудности засыпания, частых ночных пробуждений, последующей неудовлетворенности ночным сном и дневной сонливостью (37,5%); сложности с приобретением компрессионного трикотажа (12,5%), отсутствие внимания и помощи друзей (25,0%).

Пациенты, получавшие лучевую терапию, отмечали также тревогу, связанную с ходом проводимого лечения и его эффективностью, страхом осложнений лечения и возникновения рецидивов заболевания (86,9%), наличием образования в груди (12,5%), раздражительность (65,2%), нарушение сна, связанное с тревожными мыслями (47,8%), повышенную утомляемость (60,8%), отек руки на стороне поражения (32,6%). Пациенты данной группы также предъявляли жалобы: на боль в руке (17,4%), в плечевом суставе (21,7%) с ограничением объема движений в плечевом суставе (34,7%) на стороне поражения; сложности с приобретением компрессионного трикотажа (6,5%), отсутствие внимания и помощи родственников (10,8%) и друзей (26,1%), кожные проявления различной степени выраженности (50,0%), онемение пальцев рук и стоп (52,1%).

Основными жалобами пациентов с КАН являлись жалобы на учащенное сердцебиение (54,3%), ощущение перебоев в области сердца (52,1%), частое изменение показателей артериального давления (АД) (47,8%) [3, 9, 14].

Для пациентов, получавших противоопухолевую лекарственную терапию, были характерны: тревожность (83,3%), повышенная утомляемость (66,6%), онемение пальцев рук и стоп (83,3%), учащенное сердцебиение (50,0%), перебои в работе сердца (50,0%), частая смена показателей артериального давления (АД) (33,3%), раздражительность (50,0%), нарушение сна (33,3%).

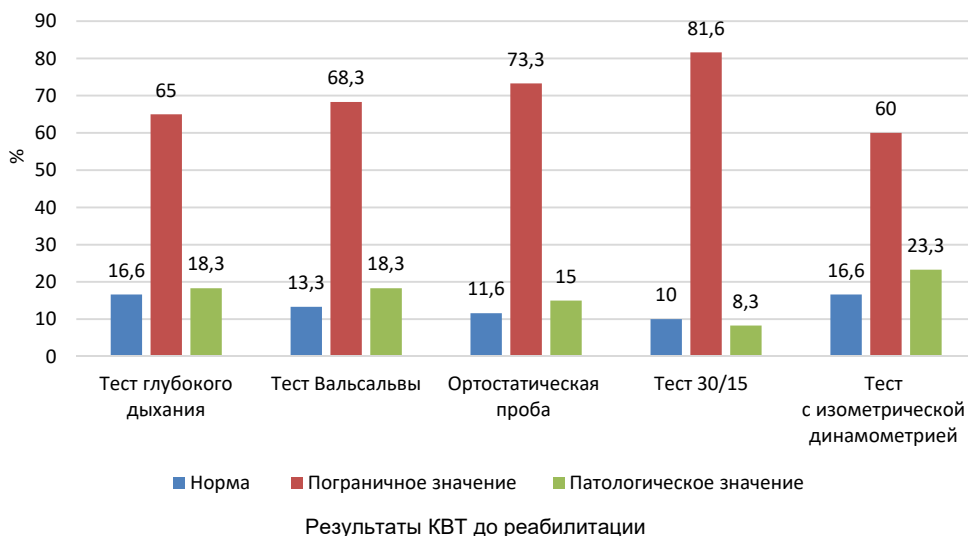
Ряд пациентов данной группы предъявляли жалобы на боль в руке (16,6%); боль в плечевом суставе (33,3%), ограничение объема движений в плечевом суставе (16,6%), отек руки (16,6%). В данной группе появились жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы – тошноту, рвоту, отвращение к пище, учащенный жидкий стул (33,3%); выпадение волос (33,3%).

Изменения вегетативной функции сердца можно отследить с помощью нескольких методов. Простейшим показателем вегетативного статуса сердца является частота сердечных сокращений в состоянии покоя. Усиление вегетативной дисфункции связано с увеличением частоты сердечных сокращений в состоянии покоя с течением времени [13].

Более надежным показателем вегетативной функции является вариабельность сердечного ритма (ВСР), измеряемая с помощью непрерывного

мониторинга сердечного ритма. ВСП – это набор параметров, который отражает колебания интервалов между последовательными ударами сердца [11, 12]. Однако значительная клиническая информация может быть получена из более коротких записей, выполняемых, возможно, во время клинических посещений и в сочетании со стандартными «прикроватными вегетативными тестами».

Проводя оценку согласно КВТ, результаты распределились следующим образом (рисунок).



Анализ показателей КВТ до реабилитации выявил, что наибольшее количество случаев встречается по тесту Вальсальвы, тесту 30/15 и при проведении ортостатической пробы с пограничными значениями. 16,6% пришлось на нормальные показатели по тестам глубокого дыхания и с изометрической нагрузкой (табл. 1).

Таблица 1

Показатели КВТ до и после реабилитационных мероприятий

Название КВТ	До реабилитации						После реабилитации					
	норма		пограничные значения		патологические значения		норма		пограничные значения		патологические значения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тест глубокого дыхания	10	16,6	39	65,0	11	18,3	10	16,6	44	73,3	6	10
Тест Вальсальвы	8	13,3	41	68,3	11	18,3	12	20,0	41	68,3	7	11,6
Ортостатическая проба	7	11,6	44	73,3	9	15,0	15	25,0	41	68,3	4	6,66
Тест 30/15	6	10,0	49	81,6	5	8,3	10	16,6	48	80,0	2	3,33
Тест с изометрической динамометрией	10	16,6	36	60,0	14	23,3	16	26,6	34	56,6	10	16,6

Результаты анализа до и после реабилитационных мероприятий выявили, что по всем тестам увеличилось количество пациентов с нормальными показателями на 36,6% после реабилитационных мероприятий.

Проведенная реабилитация больных раком молочной железы при КАН включала следующие мероприятия: рекомендации по образу жизни, медикаментозную терапию, диету при ортостатической гипотензии, активную вертикализацию пациента, лечебную гимнастику, механотерапию, физиотерапию – низкоинтенсивную лазеротерапию, низкочастотную магнитотерапию, электросон-терапию, гидротерапию – гидромассажные ванны, двухкамерные вихревые ванны, циркулярный душ, контрастный душ, психологическую поддержку: музыкальную терапию, арт- терапию.

Данные мероприятия проводились с учетом индивидуального подхода, продолжительность которых составляла в среднем 10–14 дней. Состояние пациентов оценивалось по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

Для исследования симпатической дисфункции применялось два основных теста, основанных на изменениях АД: систолического (ортостатическая проба) и диастолического (тест с использованием изометрической нагрузки). Тест глубокого дыхания, тест Вальсальвы и тест 30/15 применялись для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца.

Согласно статистической обработке анализ динамики показателей теста Вальсальвы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ динамики показателей теста Вальсальвы				p
Этапы наблюдения				
тест Вальсальвы (до реабилитации)		тест Вальсальвы (после реабилитации)		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1 (n = 60)	1 – 1	1 (n = 60)	1 – 1	0,011*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ результатов показал, что при проведении теста Вальсальвы в динамике отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,011$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Анализируя динамику показателей ортостатической пробы (табл. 3), можно отметить, что не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,700$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Таблица 3

Анализ динамики показателей ортостатической пробы				p
Этапы наблюдения				
Ортостатическая проба (до)		Ортостатическая проба (после)		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
12 (n = 60)	1 – 25	10 (n = 60)	1 – 25	0,700

Тест с изометрической нагрузкой до и после реабилитационных мероприятий отражал следующие показатели (табл. 4).

Таблица 4

Анализ динамики показателей по тесту с изометрической нагрузкой				p
Этапы наблюдения				
Тест с изометрической нагрузкой (до)		Тест с изометрической нагрузкой (после)		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
12 (n = 60)	12 – 14	12 (n = 60)	12 – 16	0,004*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Результат теста с изометрической нагрузкой показал, что при измерении АД в течение 3 мин при сжатии динамометра достоверно увеличилось число пациентов с нормальным показателем и уменьшилось число пациентов с пограничным и патологическим значением. В процессе исследования до и после реабилитации отмечались статистически значимые изменения показателей КВТ теста с изометрической нагрузкой ($p = 0,004$).

Анализ динамического наблюдения показателей теста 30/15 (табл. 5) продемонстрировал положительный результат применения реабилитационных мероприятий, что характеризовало увеличение нормальных показателей на 6,6%.

Таблица 5

Этапы наблюдения				p
Тест 30/15 (до)		Тест 30/15 (после)		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1 (n = 60)	1 – 1	1 (n = 60)	1 – 1	0,011*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При оценке показателей теста 30/15 наблюдались статистически значимые изменения ($p = 0,011$), которые характеризовали увеличение количества пациентов с нормальными показателями, при переходе в вертикальное положение у которых наблюдалось учащение частоты сердечных сокращений (ЧСС) к 15-му удару и урежение ритма к 30-му удару, и уменьшение частоты случаев на 1,6% и 4,97% с пограничным и патологическим значениями соответственно.

При оценке результатов по тесту глубокого дыхания в динамике (табл. 6) отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,046$), что отражает снижение количества пациентов с патологическими значениями на 8,3%, у которых наблюдалась нормализация показателей путем ускорения ЧСС на вдохе и урежения на выдохе, что должно соответствовать норме.

Таблица 6

Этапы наблюдения				p
До		После		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
8 (n = 60)	7 – 9	8 (n = 60)	7 – 9	0,046*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Выводы. Основными жалобами больных раком молочной железы при КАН, получавших комплексную противоопухолевую терапию, являлись: учащенное сердцебиение (54,3%), ощущение перебоев в области сердца (52,1%), частые изменения показателей АД (47,8%).

По результатам статистической обработки показателей КВТ исследуемой группы пациентов до и после реабилитации отмечались статистически значимые изменения теста Вальсальвы ($p = 0,011$), теста с изометрической нагрузкой ($p = 0,004$), теста 30/15 ($p = 0,011$), теста глубокого дыхания ($p = 0,046$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Таким образом, индивидуальный подбор реабилитационных мероприятий, а также применение их сочетания (физиотерапевтического лечения, лечебной физкультуры, работы с психологом, арт-терапии, музыкальной терапии) положительно влияет на деятельность вегетативной нервной системы и позволяет снизить проявление симптомов КАН – нормализовать сердечный ритм, показатели АД.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (доп.). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с.
3. Поражение вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы / Ю.Д. Удалов, Л.А. Белова, В.В. Машин и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. 2021. № 4. С. 73–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88.
4. Arab C., Dias D.P.M., de Almeida Barbosa R.T. et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, vol. 68, pp. 57–68. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.018.
5. Chung W.P., Yang H.L., Hsu Y.T. et al. Real-time exercise reduces impaired cardiac function in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2021, vol. 65(2), 101485. DOI: 10.1016/j.rehab.2021.101485.
6. Guarino D., Nannipieri M., Iervasi G. et al. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front. Physiol.*, 2017, vol. 8, p. 665. DOI: 10.3389/fphys.2017.00665.
7. Mehta L.S., Watson K.E., Barac A. et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.*, 2018, vol. 137, pp. 30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556.
8. Murchison S., Truong P. Locoregional therapy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2021, vol. 21(8), pp. 865–875. DOI: 10.1080/14737140.2021.1903876.
9. Noor B., Akhavan S., Leuchter M. et al. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *BMC Cardio-Oncology*, 2020, vol. (6), p. 11. DOI: 10.1186/s40959-020-00065-9.
10. Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, 2018, vol. 104(12), pp. 971–977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
11. Sala R., Malacarne M., Solaro N. et al. A composite autonomic index as unitary metric for heart rate variability: A proof of concept. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2017, vol. 47, pp. 241–249. DOI: 10.1111/eci.12730.
12. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Public Health.*, 2017, vol. 5, p. 258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
13. Toohy K., Pumpa K., McKune A. et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*, 2020, vol. 20(1), p. 787. DOI: 10.1186/s12885-020-07295-1.
14. Vollmers P.L., Mundhenke C., Maass N. et al. Evaluation of the effects of sensorimotor exercise on physical and psychological parameters in breast cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2018, vol. 144(9), pp. 1785–1792. DOI: 10.1007/s00432-018-2686-5.
15. Zhou X., Ma Z., Zhang L. et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychosom. Res.*, 2016, vol. 89, pp. 20–25. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.004.

КУВАЙСКАЯ АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – аспирантка кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск; врач-невролог, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (anastasiya.9602@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>).

БЕЛОВА ЛЮДМИЛА АНАТОЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск (labelova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>).

УДАЛОВ ЮРИЙ ДМИТРИЕВИЧ – доктор медицинских наук, генеральный директор, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (udalov@Fvcmmrmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>).

КИСЕЛЕВА АНГЕЛИНА АНДРЕЕВНА – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск (t747799@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-2919>).

БЕЛОВ ДМИТРИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ – ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск (workdimaul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>).

Anastasia A. KUVAYSKAYA, Lyudmila A. BELOVA, Yuri D. UDALOV,
Angelina A. KISELEVA, Dmitry V. BELOV

CARDIOVASCULAR FORM OF AUTONOMIC NEUROPATHY IN BREAST CANCER PATIENTS AND METHODS OF ITS CORRECTION

Key words: cardiovascular form of autonomic neuropathy, cardiovascular tests, breast cancer, antitumor therapy, rehabilitation.

This article is devoted to the study of the cardiovascular form of autonomic neuropathy in breast cancer patients during antitumor therapy. Since the autonomic nervous system is an important component in maintaining homeostasis, the study of its dysfunction in the cardiovascular form of autonomic neuropathy and the use of rehabilitation measures to correct this condition are beyond doubt.

The aim of the study was to study the cardiovascular form of autonomic neuropathy in breast cancer patients during complex antitumor therapy and to assess the dynamics of their condition after using rehabilitation measures.

Material and methods. A prospective open-label study was conducted on the basis of the FSBI "Federal Clinical Research Center for Medical Radiology and Oncology" of the FMBA of Russia in the period from September 2021 to June 2023; data of 60 patients (all women) with stages I–IV breast cancer of age groups: 25–45 years, 46–65 years, 66–80 years were analyzed. Neurological examination and physical examination were performed. Standardized tests were used to diagnose the cardiovascular form of autonomic neuropathy.

The scientific novelty of this study lies in identifying the cardiovascular form of autonomic neuropathy in patients with breast cancer in the process of complex antitumor therapy and assessing its condition when using appropriate rehabilitation measures.

Research results. The main complaints of breast cancer patients who underwent surgical treatment in the early postoperative period were: pain in the arm (50.0%) and swelling of the arm on the side of the operation (62.5%); pain in the shoulder joint (62.5%), limitation of movement amplitude in the shoulder joint on the side of the operation (50%). Patients who received radiation therapy reported complaints of skin manifestations (50.0%), numbness of fingers and feet (52.1%), palpitations (54.3%), a feeling of heart failure (52.1%), frequent changes in blood pressure readings (47.8%). For patients who received antitumor drug therapy complaints of digestive disorders – nausea, vomiting, aversion to food, frequent loose stools (33.3%) as well as hair loss (33.3%) are characteristic. Conducting a comparative analysis of cardiovascular tests results before and after rehabilitation measures, it can be noted that the number of patients with normal indicators for all tests increased by 36.6% after rehabilitation measures.

Conclusions. Medical rehabilitation has demonstrated a positive effect in the form of reducing the symptoms of the cardiovascular form of autonomic neuropathy, normalization of the autonomic nervous system's functioning.

References

1. Dedov I.I., Shestakov M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshi bolnym saharnym diabetom* [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. 9th issue (updated). Moscow, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smernost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2021, 252 p.
3. Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., Danilova L.A. et al. *Porazhenie vegetativnoj nervnoj sistemy u bolnyh rakom molochnoj zhelezy* [Damage to the autonomic nervous system in patients with breast cancer]. *Ulyanovsk medical and biological journal*, 2021, vol. (4), pp. 73–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88.
4. Arab C., Dias D.P.M., de Almeida Barbosa R.T. et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, vol. 68, pp. 57–68. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.018.
5. Chung W.P., Yang H.L., Hsu Y.T. et al. Real-time exercise reduces impaired cardiac function in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2021, vol. 65(2), 101485. DOI: 10.1016/j.rehab.2021.101485.
6. Guarino D., Nannipieri M., Iervasi G. et al. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front. Physiol.*, 2017, vol. 8, p. 665. DOI: 10.3389/fphys.2017.00665.

7. Mehta L.S., Watson K.E., Barac A. et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.*, 2018, vol. 137, pp. 30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556.

8. Murchison S., Truong P. Locoregional therapy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2021, vol. 21(8), pp. 865–875. DOI: 10.1080/147371-40.2021.1903876.

9. Noor B., Akhavan S., Leuchter M. et al. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *BMC Cardio-Oncology*, 2020, vol. (6), p. 11. DOI: 10.1186/s40959-020-00065-9.

10. Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, 2018, vol. 104(12), pp. 971–977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.

11. Sala R., Malacarne M., Solaro N. et al. A composite autonomic index as unitary metric for heart rate variability: A proof of concept. *Eur. J. Clin. Investig.*, 2017, vol. 47, pp. 241–249. DOI: 10.1111/eci.12730.

12. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Public Health.*, 2017, vol. 5, p. 258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.

13. Toohey K., Pumpa K., McKune A. et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*, 2020, vol. 20(1), p. 787. DOI: 10.1186/s12885-020-07295-1.

14. Vollmers P.L., Mundhenke C., Maass N. et al. Evaluation of the effects of sensorimotor exercise on physical and psychological parameters in breast cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2018, vol. 144(9), pp. 1785–1792. DOI: 10.1007/s00432-018-2686-5.

15. Zhou X., Ma Z., Zhang L. et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychosom. Res.*, 2016, vol. 89, pp. 20–25. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.004.

ANASTASIA A. KUVAYSKAYA – Post-Graduate Student, Department of the Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University, Russia, Ulyanovsk; Neurologist, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (anastasiya.9602@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>).

LYUDMILA A. BELOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of the Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University, Russia, Ulyanovsk (l-belova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>).

YURI D. UDALOV – Doctor of Medical Sciences, General Director, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (udalov@Fvcmmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>).

ANGELINA A. KISELEVA – Assistant Lecturer, Department of the Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Ulyanovsk State University, Russia, Ulyanovsk (t747799@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-2919>).

DMITRY V. BELOV – Resident, Department of the Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University, Russia, Ulyanovsk (workdimaul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>).

Формат цитирования: Кувайская А.А., Белова Л.А., Удалов Ю.Д., Киселева А.А., Белов Д.В. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии у больных раком молочной железы и методы ее коррекции [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2024. – № 2. – С. 1–9. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-1-9.

УДК 616.61
ББК 54.14

С.И. КУДРЯШОВ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ВЗРОСЛЫХ

Ключевые слова: первичные гломерулонефриты, нефротический синдром, рефрактерный нефротический синдром, осложнения нефротического синдрома.

Гломерулонефриты, проявляющиеся нефротическим синдромом, распространены как у детей, так и взрослых. Мало изучены клинические и лабораторные проявления гломерулонефритов с нефротическим синдромом у взрослых ввиду их меньшей распространенности и сложности подбора репрезентативных когорт обследуемых.

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных особенностей гломерулонефритов с нефротическим синдромом у взрослых.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование историй болезни и амбулаторных карт больных первичными гломерулонефритами, проходивших обследование и лечение в условиях нефрологического отделения и/или нефрологического кабинета консультативно-диагностического центра БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2005–2014 гг. При этом из общего числа больных гломерулонефритами отбирали в группу исследования больных первичными гломерулонефритами с нефротическим синдромом, принадлежащих к чувашской этнической популяции. Клинико-демографические, лабораторно-инструментальные показатели обследуемых заносили в среду Excel для последующей статистической обработки данных в программе «Statistica 10.0».

Результаты исследования. При анализе возрастной структуры дебюта гломерулонефритов с нефротическим синдромом установлено, что заболевание проявлялось и диагностировалось чаще всего в возрастном интервале 40–49 лет (23% обследуемых), медиана возраста дебюта составила 41 год. В когорте обследуемых насчитывалось 68% пациентов мужского пола. У 39% пациентов была установлена мембранозная нефропатия, у 32% – фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 23% – болезнь минимальных изменений. Рефрактерный нефротический синдром встречается у 31% пациентов, артериальная гипертензия – у 35%, ишемическая болезнь сердца – у 6,3%, инфекционные осложнения – у 8,5%, тромбозы или тромбозомболии сосудов – у 6,7%. Обнаружены корреляции клинических показателей с лабораторными, в частности, показатель числа рецидивов нефротического синдрома коррелировал с суточной протеинурией ($r_s = 0,47$), сывороточным уровнем креатинина ($r_s = 0,44$), расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($r_s = -0,49$).

Выводы. Охарактеризованы клинико-лабораторные проявления, патоморфологическая структура группы гломерулонефритов с нефротическим синдромом в чувашской популяции, которые в целом не отличаются от таковых в общеевропейской популяции.

Гломерулонефриты (ГН), проявляющиеся нефротическим синдромом (НС), распространены как у детей, так и у взрослых. Диагноз ГН с НС ставится на основе обнаружения НС (клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией выше 3,5 белка в сутки, диспротеинемией, гипоальбуминемией менее 28 г/л альбумина в сыворотке крови и кардинальным клиническим признаком – отеками), верифицируется данными гистоморфологического исследования нефробиоптата. Мембранозная нефропатия (МН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ) являются основными патоморфологическими вариантами НС [12–14, 16].

ГН с НС нередко сопутствуют тромбозомболические, инфекционные осложнения, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология. О значительной проблемности ГН с НС для медицины свидетельствует то, что в структуре

болезней, вызывающих развитие терминальной почечной недостаточности, требующей дорогостоящей заместительной почечной терапии, они составляют 7% [11].

У детей ГН с НС встречаются чаще (5–7 новых случаев в год на 100 000 детского населения), чем у взрослых, преимущественно представлены таким патоморфологическим вариантом, как БМИ, и в большинстве случаев хорошо поддаются лечению глюкокортикостероидами (ГКС). У взрослых ГН с НС встречаются реже (в среднем 2–4 новых случая НС на 100 000 населения), представлены гистоморфологическими вариантами, редко встречающимися у детей – преимущественно МН и ФСГС, лечение которых стероидами нередко оказывается безуспешным вследствие стероидорезистентности НС [5, 6]. Возможности успешного лечения конкретных случаев НС ограничены из-за недостаточного понимания механизмов заболевания и отсутствия предикторов для определения клинического течения и терапевтической эффективности. Характеристика клинических и лабораторных проявлений ГН с НС основана преимущественно на данных, полученных в результате исследований в педиатрической популяции больных ГН. Мало изучены клинические и лабораторные проявления ГН с НС у взрослых ввиду их меньшей распространенности и сложности подбора репрезентативных когорт обследуемых.

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных особенностей ГН с НС у взрослых.

Материал и методы исследования. Проводилось ретроспективное исследование историй болезни и амбулаторных карт больных первичным ГН, проходивших обследование и лечение в условиях нефрологического отделения и/или нефрологического кабинета консультативно-диагностического центра БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2005–2014 гг. При этом из общего числа больных ГН отбирали в группу исследования больных первичным ГН с НС жителей Чувашии, принадлежащих к чувашской этнической популяции (наличие не менее двух предшествующих поколений чувашской национальности). Клинико-демографические, лабораторно-инструментальные показатели участников исследования заносили в среду Excel для последующей статистической обработки данных. Рефрактерность НС к лечению устанавливали по анамнестическим данным в соответствии со следующими критериями: 1) НС с частыми рецидивами: 2 и более рецидивов в течение 6 месяцев или 4 и более рецидивов в течение 12 месяцев; 2) стероидозависимость НС: развитие рецидива в течение 2 недель после завершения стероидной терапии; 3) отсутствие эффекта от применения одного курса иммуносупрессивной терапии при лечении МН; 4) непереносимость стероидов; 5) стероидрезистентность НС: отсутствие ответа БМИ или ФСГС на лечение ГКС в течение 12 недель [9, 11].

Лабораторные показатели участников исследования сравнивали с таковыми контрольной группы, в которую входили практически здоровые лица мужского и женского пола 18–65 лет, принадлежащие к чувашской этнической популяции, с неизменными показателями функции почек, с отсутствием хронической патологии и эпизодов острых заболеваний за последний месяц, предшествующий началу исследования. Критерием включения служило установление у пациента ГН с НС. Критериями исключения являлись: вторичный НС, обусловленный аутоиммунными заболеваниями (волчаночный нефрит, синдромом Шегрена и др.), лекарственными препаратами или отравлением тяжелыми металлами, связанный с инфекцией (вирусы гепатитов В и С) или со злокачественными

новообразованиями; неполные демографические, клинические данные; отсутствие результатов по основным лабораторным и инструментальным исследованиям, прописанным в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГН с НС.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ «Statistica 10.0» (США). Прежде чем начать статистическую обработку в группах исследования, проводили проверку на характер распределения значений показателей с использованием метода Холмголова–Смирнова. При установлении характера распределения совокупности данных, отличающегося от нормального, прибегали к применению непараметрических методов: данные представляли в виде медианы (Me) с указанием диапазона частностей в виде межквартильных значений (P_{25} – P_{75}). Значения показателей в группах сравнивали, применяя критерий Манна–Уитни (p_{m-w}). Корреляционный анализ значений показателей проводили, используя критерий Спирмена. При сравнении дихотомических показателей применяли критерий « χ^2 » для четырехпольных таблиц, уровень статистической значимости обозначали « $p_{(\chi^2)}$ ». В случаях, когда частота наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы имела значение менее 10, рассчитывали значение уровня значимости $p_{(\chi^2)}$ с учетом поправки Ф. Йетса. Независимо от используемого критерия оценки статистической значимости $p < 0,05$ считалась статистически значимой. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол № 6 от 1 декабря 2023 г.).

Результаты исследования. В период с 2005 до 2014 г. в БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ Чувашии получили лечение 540 пациентов с первичным ГН, 340 из которых проходили неоднократно повторные курсы стационарного лечения. Среднее количество госпитализаций данных пациентов составило в течение анализируемого периода $4,0 \pm 0,5$. В зависимости от клинико-лабораторных проявлений ГН дифференцировали следующие группы пациентов: с НС, с гипертоническим синдромом, мочевым синдромом, смешанным (отечный синдром в сочетании с гипертоническим). В первой группе насчитывалось 310 пациентов, во второй – 35, в третьей – 59, в четвертой – 136. В исследование были отобраны пациенты первой группы после их оценки на соответствие критериям включения и исключения в количестве 298 человек. При анализе возрастной структуры дебюта ГН с НС обследованных установлено, что заболевание проявлялось и диагностировалось чаще всего в возрастном интервале 40–49 лет (23% обследуемых), медиана возраста дебюта составила 41 год. На втором месте по численности находились пациенты возрастной группы – 20–29 лет (21%), на третьем – 30–39 лет (20%), на четвертом – 50–59 лет (15%). В группе насчитывалось 204 (68%) пациента мужского пола. 32,1% участника исследования были курящими на момент исследования или имели ранее длительный стаж курения, 12% злоупотребляли алкоголем. У 24 (8%) пациентов были выявлены признаки асцита и гидроторакса. Артериальное давление колебалось в пределах от 110/65 до 180/120 мм рт. ст. Результаты эхографического исследования сердечно-сосудистой системы указывали на дилатацию левых отделов сердца

у 101 (33,8%) участника. У 232 (77,8%) пациентов обнаруживалось повышение эктогенности почек.

В 174 (58,4%) случаях был определен патоморфологический вариант заболевания на основе исследования нефробиопататов с помощью световой, иммунолюминесцентной и электронной оптики. Гистоморфологические исследования проводились в патологоанатомическом отделении Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москва. У 68 пациентов (39%) была установлена МН, у 56 человек (32%) – ФСГС, у 40 (23%) – БМИ. У 10 человек были обнаружены другие редко встречающиеся патоморфологические варианты ГН с НС (мезангиопролиферативный ПГ, диффузный эндокапиллярный экссудативный ГН, экстракапиллярный ГН с образованием поллуний), их доля составила 5,7% среди всех пациентов с установленными морфологическими вариантами заболевания.

В табл. 1–4 представлены клинико-лабораторные данные, оцененные у 174 пациентов, у которых были установлены патоморфологические варианты ГН с НС. В исследуемой когорте пациентов частота встречаемости рефрактерного НС составила 31% (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинико-демографические показатели пациентов с ГН с НС

Показатель		ГН с НС (n = 174)
Возраст в момент включения в исследование, годы	$\frac{Me}{(P_{25}-P_{75})}$	$\frac{41}{(30-50)}$
Мужской пол	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{119}{(68)}$
Рефрактерный НС	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{54}{(31,0)}$
Число и доля пациентов с часто рецидивирующим НС	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{36}{(20,7)}$
Доля часто рецидивирующего НС среди случаев рефрактерного НС	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{36}{(66,7)}$
Число и доля пациентов с персистирующим течением НС	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{18}{(10,3)}$
Среднее число рецидивов в год (за исключением пациентов с персистирующим течением заболевания)	$\frac{Me}{(P_{25}-P_{75})}$	$\frac{2,8}{(2,2-3,3)}$
Доля НС с персистирующим течением среди случаев рефрактерного НС	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{18}{(33,3)}$
Наличие артериальной гипертензии	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{35}{(21,3)}$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$\frac{Me}{(P_{25}-P_{75})}$	$\frac{134}{(118-152)}$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$\frac{Me}{(P_{25}-P_{75})}$	$\frac{85}{(81-95)}$
Индекс массы тела, кг/м ²	$\frac{Me}{(P_{25}-P_{75})}$	$\frac{24,3}{(21,3-25,8)}$
Ишемическая болезнь сердца	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{11}{(6,3)}$
Число пациентов с инфекционными осложнениями	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{15}{(8,5)}$
Число пациентов с тромбозами и тромбоэмболиями	$\frac{n}{(\%)}$	$\frac{11}{(6,7)}$

Таблица 2

Показатели общего анализа крови у пациентов с ГН с активным НС

Показатель	Здоровые (n = 30)	ГН с НС (n = 174)	p _{m-w} <
	Me (P ₂₅ -P ₇₅)	Me (P ₂₅ -P ₇₅)	
Лейкоциты, абс. ¹	6,2 (4,7-6,8)	8,3 (6,1-8,4)	0,01
Лимфоциты, %	32 (23-31)	39 (28-44)	0,01
Лимфоциты, абс. ¹	1,8 (1,6-2,4)	3,2 (2,2-3,7)	0,001
Нейтрофилы, %	60 (55-63)	51 (46-58)	0,01
Моноциты, %	4,6 (3,8-6,9)	6,0 (5,0-9,0)	0,001
Моноциты, абс. ¹	0,3 (0,2-0,4)	0,5 (0,4-0,7)	0,001
Эритроциты, абс. ²	4,8 (4,4-5,6)	3,9 (3,6-5,0)	0,001
Гемоглобин, г/л	139 (125-155)	124 (114-136)	0,001
Тромбоциты, абс. ¹	232 (188-283)	288 (256-350)	0,001
СОЭ мм/ч	7 (4-12)	47 (35-56)	0,001
П/я нейтрофилы, %	2,4 (1-4)	6,1 (4,3-7,5)	0,001
С/я нейтрофилы, %	58 (52-64)	47 (42-53)	0,001

Примечания: абс.¹ – абсолютное значение содержания в 1 л ($\times 10^9$ /л); абс.² – абсолютное значение содержания в 1 л ($\times 10^{12}$ /л); П/я – палочкоядерные; С/я – сегментоядерные.

Таблица 3

Показатели лабораторного анализа мочи и рСКФ у пациентов с ГН с активным НС

Показатель	Здоровые (n = 30)	ГН с НС (n = 174)	p _{m-w} <
	Me (P ₂₅ -P ₇₅)	Me (P ₂₅ -P ₇₅)	
Удельный вес, г/л	1018 (1014-1026)	1016 (1012-1019)	0,05
Дневной диурез, л	1,1 (0,9-1,4)	0,4 (0,2-0,5)	0,001
Общий диурез, л	1,4 (1,2-1,9)	0,7 (0,2-1,1)	0,001
Белок, г/сутки	0,05 (0,04-0,07)	8,4 (6,4-15,3)	0,001
Лейкоциты, в поле зрения	3,0 (1,0-4,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,001
Эритроциты, в поле зрения	1 (0-1)	10 (3-13)	0,001
Цилиндры гиалиновые, в поле зрения	0 (0-1)	1 (1-3)	0,05
рСКФ по СКД-ЕPI, мл/мин/ 1,72 м ²	100 (90-110)	83 (60-88)	0,001

Таблица 4

Показатели основных биохимических анализов крови у пациентов с ГН с активным НС

Показатель	Здоровые (n = 30)	ГН с НС (n = 174)	p _{m-w} <
	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	
Креатинин, мкмоль/л	<u>72</u> (65–91)	<u>92</u> (83–118)	0,001
Холестерин общий, ммоль/л	<u>4,6</u> (3,2–5,7)	<u>7,6</u> (6,2–9,3)	0,001
С-РБ, мг/л	<u>1</u> (1–2)	<u>8</u> (5–10)	0,001
Белок общий, г/л	<u>70,2</u> (62,3–76,1)	<u>44,5</u> (39–50)	0,001
Альбумин, г/л	<u>46,1</u> (40,2–58,1)	<u>21,5</u> (18,8–24,8)	0,001

Доля часто рецидивирующего НС среди случаев рефрактерного НС равнялась 66,7%, на долю персистирующего НС приходилось 33,3%. 35% пациентов имели артериальную гипертензию. Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии) обнаруживалась у 11 (6,3%) пациентов, в том числе 4(2,3%) случая инфаркта миокарда. У 8,5% обследованных пациентов имелись анамнестические сведения о перенесенных инфекционных осложнениях (сепсис, инфекция мочевыводящих путей, рожистое воспаление, пневмония, флегмона). Двое из общего числа (15) пациентов с инфекционными осложнениями имели летальный исход вследствие безуспешного лечения сепсиса, обусловленного поздним обращением за медицинской помощью. 11% пациентов имели тромбозы или тромбоэмболии сосудов (тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы глубоких вен нижних конечностей).

Все пациенты получали антипротеинемическую терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина), 55% пациентов получали иммуносупрессивную терапию (ГКС, циклофосфамид), при значительной гипоальбуминемии (ниже 25 г/л) – антикоагулянты, при выраженной гиперхолестеринемии – статины. 7,5% пациентов были переведены на заместительную почечную терапию (гемодиализ).

Показатели гемограмм при ГН с активным НС имели ряд различий по сравнению с показателями здоровых лиц (см. табл. 2). В частности, при ГН с НС были повышены показатели содержания лейкоцитов, лимфоцитов, абсолютного количества нейтрофилов (на фоне уменьшения их относительного значения), моноцитов, тромбоцитов, СОЭ и относительного значения содержания палочкоядерных нейтрофилов на фоне уменьшения относительного значения содержания сегментоядерных нейтрофилов, а также – числа эритроцитов и уровня гемоглобина.

Что касается результатов лабораторного исследования мочи, при ГН с НС были снижены показатели удельного веса мочи, объемов общего и дневного диуреза, расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [11] при повышении показателей содержания в моче белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров (см. табл. 3). Значения содержания белка в суточной моче участников исследования колебались от 3,35 до 21 г. В соответствии с показателями уровня суточной протеинурии 40 (23%) человек имели низкий риск прогрессирования почечной недостаточности (уровень суточной протеинурии составил

менее 4 г), 84 (48,3%) – умеренный риск (уровень суточной протеинурии в пределах от 4 до 8 г) и 50 (28,7%) – высокий риск (протеинурия больше 8 г).

Сравнение биохимических показателей крови пациентов и здоровых лиц выявило ряд различий. В частности, у первых были выше показатели содержания в крови холестерина и С-реактивного белка на фоне сниженных уровней общего белка и альбумина (см. табл. 4).

Результаты корреляционного анализа показали, что многие лабораторные показатели взаимосвязаны между собой. Обращало на себя внимание, что уровень суточной протеинурии коррелировал с числом рецидивов НС ($r_s = 0,47$), уровнем сывороточного креатинина ($r_s = 0,47$), показателем СКФ ($r_s = -0,35$), содержанием альбумина в сыворотке крови ($r_s = -0,54$). Из клинических показателей наиболее тесные корреляции с лабораторными показателями крови и мочи обнаруживались у показателя числа рецидивов НС, проявлявшего прямые связи с суточной протеинурией ($r_s = 0,47$), сывороточным уровнем креатинина ($r_s = 0,44$), отрицательную связь – с показателем рСКФ ($r_s = -0,49$).

Обсуждение результатов исследования. В обследованной когорте больных ГН с НС преобладали мужчины, составив 68%. Полученный результат подтверждает доложенные другими исследователями данные о превалировании мужчин среди пациентов с ГН с НС в европейской популяции [7]. В литературе встречаются единичные данные о большей распространенности ГН с НС среди лиц женского пола. Так, Liu J. et al. обследовали пациентов с первичным НС в Синьцзяне, расположенном на западной границе Китая, и установили, что женщины с НС составляют 55,27%, мужчины – 44,73% [8]. Другая группа исследователей – Xu X. et al. объясняют преобладание женщин среди больных ГН с НС в некоторых регионах Китая, в том числе в Синьцзяне, загрязнением атмосферного воздуха. Из-за влияния песчаных бурь в Синьцзяне повышено в окружающей среде содержание мелкодисперсных загрязняющих веществ, длительное воздействие которых обуславливает высокий риск заболевания МН, особенно у лиц женского пола [17].

Известно о существенных различиях в распространенности различных патоморфологических вариантов группы ГН с НС в зависимости от расовой принадлежности пациентов и географического региона их проживания. В американских странах среди ГН с НС преобладает ФСГС [10], МН является наиболее распространенной причиной НС в Индии [1], Испании [15] и Дании [4]. Известные из литературы данные в целом свидетельствуют о том, что МН является наиболее часто встречающимся патоморфологическим вариантом первичного НС в европейской популяции у взрослых, составляя 20–40% случаев [2, 3, 13]. В этой связи значительный интерес представляет анализ частоты распространенности различных патоморфологических вариантов НС в чувашской популяции. МН оказалась самым распространенным вариантом ГН с НС (39%) в Чувашии, в 1,2 раза реже встречался ФСГС и в 1,7 раза – БМИ. Следовательно, характер распределения частот встречаемости различных патоморфологических вариантов ГН с НС совпадает с таковым в общеевропейской популяции.

Полученные результаты позволили охарактеризовать клиническую структуру рефрактерного НС: доля часто рецидивирующих случаев НС преобладала в структуре рефрактерного синдрома, составив 66,7%, доля персистирующего НС была в 2 раза меньше.

С целью поиска наиболее значимых лабораторных показателей, влияющих на клинические проявления ГН с НС, был проведен корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей крови и мочи, результаты

которого свидетельствуют о тесной связи частоты рецидивов и фильтрационной функции почек с выраженностью суточной протеинурии.

Таким образом, в результате проведенного исследования были охарактеризованы клинико-лабораторные проявления, патоморфологическая структура группы ГН с НС в чувашской популяции, которые в целом не отличаются от таковых в общеевропейской популяции.

Выводы. Пациенты мужского пола среди больных ГН с НС в Чувашии составляют 68%. Наиболее часто встречающимся патоморфологическим вариантом НС (39%) является МН. Медиана возраста дебюта заболевания – 41 год. В 31% случаев ГН с НС обнаруживается рефрактерность к проводимой терапии. Доля часто рецидивирующего НС среди случаев рефрактерного НС составляет 66,7%, в то время как персистирующего НС – 33,3%. Среди обследованных лиц с НС преобладают группы пациентов с умеренным и высоким рисками прогрессирования почечной недостаточности.

Литература / References

1. Bandi V.K., Nalamati A., Kasinaboina B., Chundru S.S. Epidemiologic data of biopsy-proven renal diseases: Experience from a single center in south India. *Saudi J. Kidney Dis. Transp.*, 2019, vol. 30, pp. 478–91. DOI: 10.4103/1319-2442.256855.
2. Cattran D.C., Brenchley P.E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int.*, 2017, vol. 91(3), pp. 566–74. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
3. Couser W.G. Primary membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017, vol. 12(6), pp. 983–97. DOI: 10.2215/CJN.11761116.
4. Heaf J., Løkkegaard H., Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, vol. 14, pp. 1889–97. DOI: 10.1093/ndt/14.8.1889.
5. Hull R.P., Goldsmith D.J. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ*, 2008, vol. 336:1185–9. DOI: 10.1136/bmj.39576.709711.80.
6. Jegatheesan D., Nath K., Reyaldeen R. et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults. *Nephrol. (Carlton)*, 2016, vol. 21, pp. 28–34. DOI: 10.1111/nep.12559.
7. Jönsson A., Hellmark T., Segelmark M. et al. Causes of nephrotic syndrome in Sweden: The relevance of clinical presentation and demographics. *Front. Nephrol.*, 2023, vol. 3, pp. 1026864. DOI: 10.3389/fneph.2023.1026864.
8. Liu J., Zhong Y., Ding L. et al. Analysis and Study on Epidemiological Features and Prognosis of Nephrotic Syndrome in Xinjiang and Heilongjiang. *Comput. Math. Methods Med.*, 2021, vol. 2021, p. 8802670. DOI: 10.1155/2021/8802670.
9. Ma X., Fang L., Sheng L. et al. Rituximab treatment for refractory nephrotic syndrome in adults: a multicenter retrospective study. *Ren. Fail.*, 2023, vol. 45(1), pp. 2237124. DOI: 10.1080/08860-22X.2023.2237124.
10. O'Shaughnessy M.M., Hogan S.L., Poulton C.J. et al. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the southeastern united states, 1986-2015. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, vol. 12, pp. 614–23. DOI: 10.2215/CJN.10871016.
11. Peh C.A. Commentary on the KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)*, 2013, vol. 18(7), pp. 483–484. DOI: 10.1111/nep.12091.
12. Ponticelli C., Glassock R.J. Glomerular diseases: membranous nephropathy – a modern view. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, 2014, vol. 9(3), pp. 609–616. DOI: 10.2215/CJN.04160413.
13. Ronco P., Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet*, 2015, vol. 385(9981), pp. 1983–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0.
14. Rosenberg A.Z., Kopp J.B. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, vol. 12, pp. 502–517. DOI: 10.2215/CJN.05960616.
15. Verde E., Quiroga B., Rivera F., López-Gómez J.M. Renal biopsy in very elderly patients: Data from the Spanish registry of glomerulonephritis. *Am J Nephrol.*, 2012, vol. 35, pp. 230–237. DOI: 10.1159/000336307.
16. Vivarelli M., Massella L., Ruggiero B., Emma F. Minimal change disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, vol. 12, pp. 332–345. DOI: 10.2215/CJN.05000516.
17. Xu X., Wang G., Chen N. et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, vol. 27(12), pp. 3739–3746. DOI: 10.1681/ASN.2016010093.

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

Sergey I. KUDRYASHOV

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF GLOMERULONEPHRITISES WITH NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS

Key words: primary glomerulonephritises, nephrotic syndrome, refractory nephrotic syndrome, complications of nephrotic syndrome.

Glomerulonephritises, manifested by nephrotic syndrome, are common in both children and adults. Clinical and laboratory manifestations of glomerulonephritises with nephrotic syndrome in adults have been poorly studied due to their lower prevalence and difficulty of selecting representative cohorts of subjects.

The aim of the study was to study clinical and laboratory features of glomerulonephritises with nephrotic syndrome in adults.

Material and methods. A retrospective study of medical histories and outpatient records of patients with primary glomerulonephritises who underwent examination and treatment in the nephrological department and/or nephrological office at the consultative and diagnostic center of the BI "Republican Clinical Hospital" under the Health Ministry of Chuvashia in 2005-2014 was conducted. At this, from the total number of patients with glomerulonephritises, patients with primary glomerulonephritises with nephrotic syndrome belonging to the Chuvash ethnic population were selected for the study group. Clinical and demographic, laboratory and instrumental indicators of the subjects were entered into Excel environment for subsequent statistical data processing in Statistica 10.0 program.

Research results. When analyzing the age structure of the onset of glomerulonephritises with nephrotic syndrome, it was found that the disease manifested and was diagnosed most often in the age range of 40-49 years (23% of the subjects), the median age of onset was 41 years. There were 68% of male patients in the cohort of subjects. Membranous nephropathy was found in 39% of patients, focal segmental glomerulosclerosis – in 32%, and the disease with minimal changes – in 23%. Refractory nephrotic syndrome occurs in 31% of patients, arterial hypertension – in 35%, coronary heart disease – in 6.3%, infectious complications – in 8.5%, thromboses or vascular thromboembolism – in 6.7%. Correlations of clinical and laboratory parameters were found, in particular, the rate of nephrotic syndrome recurrence correlated with daily proteinuria ($r_s = 0.47$), serum creatinine level ($r_s = 0.44$), estimated glomerular filtration rate ($r_s = -0.49$).

Conclusions. The characteristics was given to clinical and laboratory manifestations and the pathomorphological structure of the group of glomerulonephritises with nephrotic syndrome in the Chuvash population, which generally do not differ from those in the pan-European population.

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

Формат цитирования: Кудряшов С.И. Клинико-лабораторные характеристики гломерулонефритов с нефротическим синдромом у взрослых [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 10–18. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-10-18.

DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-19-26

УДК 616.133-089.87:616-079.89:611.133:616.13-004.6

ББК 54.102.1,41+53.433.8+54.573.650

Р.М. МУЛЛАХМЕТОВ, М.В. ПЛОТНИКОВ,
Е.Е. ФОМИНА, А.В. МАКСИМОВ**УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ НАХОДКИ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ**

Ключевые слова: атеросклероз, гиперплазия интимы, рестеноз, флотирующий лоскут интимы, каротидная эндартерэктомия, ультразвуковое исследование, сонные артерии.

Каротидная эндартерэктомия является эффективным методом первичной и вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения. Однако оперативное вмешательство сопряжено с риском острого нарушения мозгового кровообращения до 3% у бессимптомных и до 6% у симптомных пациентов, а в отдаленном периоде после оперативного лечения существуют риски развития повторных стенозов в зоне реконструкции.

Цель исследования – выявить патологические ультразвуковые феномены в зоне реконструкции в раннем и отдаленном периодах после каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 52 пациентов после каротидной эндартерэктомии, выполненной в Республиканской клинической больнице г. Казань в 2023 г. Оценка результатов вмешательства проводилась методом цветowego ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате MINDRAY Resona 7 на 1-е – 3-и сутки, затем через 1, 3 и 6 месяцев после операции.

Результаты исследования. В исследование включено 52 пациента: 40 мужчин (средний возраст – 66,9±1,3 года) и 12 женщин (средний возраст 67,5±2,3 года). Симптомных пациентов, перенесших менее 6 месяцев назад транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения, было 26 (50%). Осложнений в виде транзиторных ишемических атак или острого нарушения мозгового кровообращения в периоперационном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах не зафиксировано ни у одного из пациентов. При ультразвуковом исследовании патологические феномены в зоне реконструкции были выявлены у 22 (42,3%) пациентов. В раннем послеоперационном периоде отслойка комплекса интима–медиа во внутренней сонной артерии была выявлена у 4 (7,7%) пациентов; у 6 (11,5%) пациентов была зарегистрирована отслойка комплекса интима–медиа в общей сонной артерии; у 7 (13,5%) пациентов – отслойка комплекса интима–медиа в наружной сонной артерии, в 6 (11,5%) случаях зафиксирована окклюзия наружной сонной артерии. Флотирующие гиперэхогенные структуры в зоне реконструкции на 1-е – 3-и сутки зафиксированы у 8 пациентов (15,4%). В отдаленном периоде у 18 (34,6%) пациентов визуализирована гиперплазия интимы более 2 мм.

Выводы. Проведение ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий в раннем послеоперационном периоде необходимо для выявления патологических изменений и флотирующих структур как потенциальных предикторов нарушения мозгового кровообращения. Патологические ультразвуковые феномены (отслойка комплекса интима–медиа в зоне реконструкции, флотирующие гиперэхогенные структуры, окклюзия наружной сонной артерии) регистрируются в 42,3% в раннем послеоперационном периоде, а в отдаленном периоде они могут спонтанно регрессировать. Их частота на сроке 6 месяцев составляет 15,4%. Усовершенствование техники оперативного вмешательства, а также подбор медикаментозной терапии, направленной на купирование процессов гиперплазии, помогут улучшить результаты лечения пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Введение. Несмотря на достижения рентгенэндоваскулярных технологий, каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) по-прежнему является методом выбора при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Это обусловлено прежде всего более низкой частотой периоперационных осложнений [5, 9], а также значительно меньшим количеством повторных стенозов после открытой хирургии по сравнению со стентированием в отдаленном периоде [7].

Ведущим методом диагностики патологии прецеребральных артерий, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью, в настоящее время является цветное ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Его доступность и легкая повторяемость позволили стать ему методом первой линии при первичной диагностике, а также при периоперационном контроле качества вмешательства [3, 6, 10].

Цель исследования – выявить патологические ультразвуковые феномены в зоне реконструкции в раннем и отдаленном периодах после каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты каротидных эндартерэктомий, выполненных в условиях ГАУЗ Республиканской клинической больницы МЗ РТ г. Казань в 2023 г. Критериями отбора для оперативного лечения являлось наличие стеноза сонных артерий более 60% (NASCET) для симптомных пациентов и 70–99% (NASCET) для бессимптомных пациентов согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеванием брахиоцефальных артерий [2. С. 11–13]. Оценка результатов вмешательства проводилась методом цветowego ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате MINDRAY Resona 7 на 1-е – 3-и сутки, затем через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Степень стеноза в отдаленном периоде оценивалась по методике NASCET. Все пациенты в послеоперационном периоде получали терапию дезагрегантами и статинами согласно действующим рекомендациям [2. С. 25–27; 8].

Результаты исследования. В исследование включено 52 пациента: 40 мужчин (средний возраст – $66,9 \pm 1,3$ года) и 12 женщин (средний возраст – $67,5 \pm 2,3$ года). Из них симптомных пациентов (перенесших менее 6 месяцев назад транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) было 26 (50%). Артериальная гипертензия как сопутствующая патология была диагностирована у 51 (98%) пациента, ишемическая сердца болезнь – у 22 (43,2%) пациентов, нарушение ритма сердца – у 8 (15,4%) пациентов, сахарный диабет – у 13 (25%) пациентов.

Осложнений в виде ТИА или ОНМК в периоперационном, раннем послеоперационном и отдаленном периоде ни у одного из пациентов не зафиксировано.

При послеоперационном ультразвуковом обследовании на 1-е – 3-и сутки у 30 (57,7%) пациентов каких-либо патологических феноменов в зоне каротидной реконструкции не выявлено.

У 22 (42,3%) пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах были выявлены представленные ниже изменения.

На 1-е – 3-и сутки отслойка комплекса интима–медиа (КИМ) в дистальном отделе внутренней сонной артерии (ВСА) (зоне окончания бляшки) от 2 до 20 мм выявлена у 4 (7,7%) пациентов (рис. 1, 2). Причем у 3 пациентов отслойка сопровождалась затеканием кровотока под отслоившуюся часть. У 1 пациента отслойка с затеканием привела к развитию бессимптомной окклюзии общей сонной артерии (ОСА) и ВСА, верифицированной на 1-е сутки (рис. 3), у 2 остальных – к формированию стеноза ВСА 50% и 80% на сроке 6 месяцев.

Исследование состояния проксимального сегмента КИМ в общей сонной артерии (ОСА) (каудальная часть удаленной бляшки) показало, что у 6 (11,5%) пациентов на 1-е – 3-и сутки выявлена ее отслойка на протяжении от 2 до 10 мм (рис. 4), а у 5 из них отмечено затекание кровотока под отслоившуюся часть (рис. 5). На сроке 6 месяцев отслойка по данным УЗДС сохранилась только у одного пациента, а еще у одного сформировался стеноз до 40%.

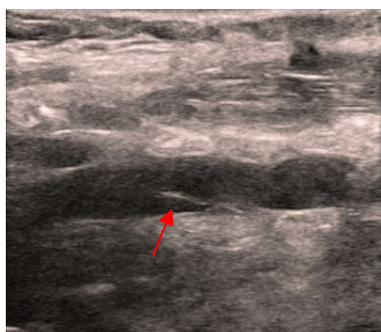


Рис. 1. Ультразвуковое изображение ВСА в В-режиме после КЭАЭ
Стрелкой указана отслойка КИМ в ВСА

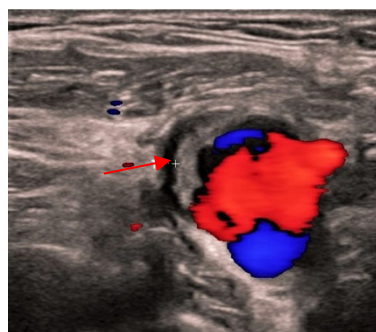


Рис. 2. Ультразвуковое изображение ВСА в режиме ЦДК после КЭАЭ
Стрелкой указана отслойка КИМ в ВСА

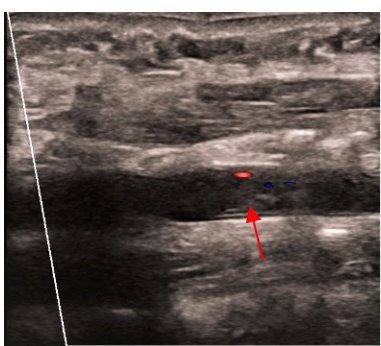


Рис. 3. Ультразвуковое изображение ОСА в режиме ЦДК после КЭАЭ
Стрелкой указана окклюзия ОСА

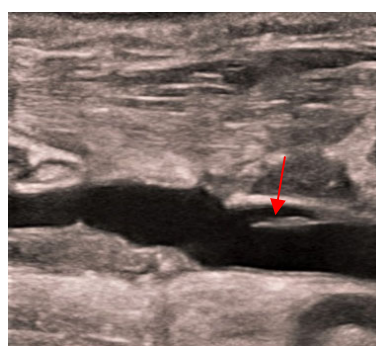


Рис. 4. Ультразвуковое изображение ОСА в В-режиме после КЭАЭ
Стрелкой указана отслойка КИМ в ОСА

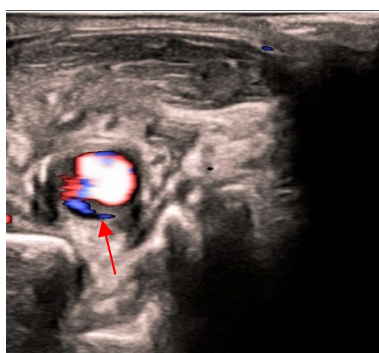


Рис. 5. Ультразвуковое изображение ОСА после КЭАЭ
Стрелкой отмечено затекание кровотока под отслойку в ОСА

У семи пациентов (13,5%) на 1-е – 3-и сутки выявлена отслойка КИМ в проксимальном отделе наружной сонной артерии (НСА) от 1 до 3 мм без затекания кровотока под отслоившуюся часть (рис. 6). В одном случае отслойка привела к развитию стеноза НСА до 40% на сроке 1 месяц, но при дальнейших наблюдениях стеноз не визуализировался. На сроке 6 месяцев отслойка КИМ в НСА сохранилась у трех пациентов, приведшая у одного пациента к формированию

стеноза НСА до 55%. Стоит отметить, что у одного пациента на сроке 1 месяц была выявлена отсутствовавшая ранее отслойка КИМ в НСА.

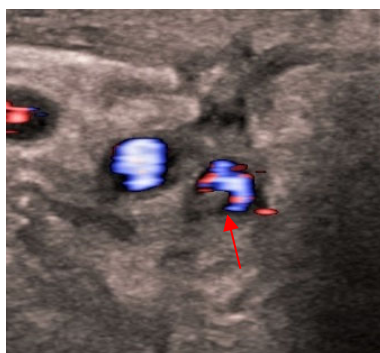


Рис. 6. Ультразвуковое изображение ВСА и НСА после КЭАЭ
Стрелкой указана отслойка КИМ в НСА

Окклюзия НСА на 1-е – 3-и сутки зафиксирована в шести случаях (11,5%), причем у четырех пациентов отмечены признаки её частичной реканализации на сроке от 1 до 6 месяцев (рис. 7).

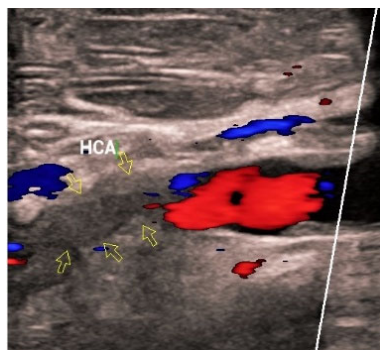


Рис. 7. Ультразвуковое изображение НСА в режиме ЦДК после КЭАЭ.
Стрелками указана НСА

В раннем послеоперационном периоде линейные гиперэхогенные флотирующие структуры в зоне каротидной реконструкции протяженностью до 2,5 мм выявлены у 8 пациентов (15,4%) (рис. 8 и 9).

Данные структуры сохранялись на сроке 1 месяц у 3 пациентов, но уже на сроке 6 месяцев флотирующих структур у всех пациентов не наблюдалось.

Из всех 52 пациентов на сроке 3 месяца гиперплазия интимы в зоне реконструкции более 2 мм зафиксирована у 5 пациентов (9,6%), из них у 2 – с формированием стеноза в ОСА до 35–40%. На сроке 6 месяцев у 18 пациентов (34,6%) гиперплазия интимы привела к следующим стенозам: стенозу ОСА и/или ВСА до 29% – у 6 пациентов (11,5%), стенозу ОСА и/или ВСА до 30–49% – у 7 пациентов (13,5%), стенозу ОСА и/или ВСА до 50–69% – у 4 пациента (7,7%), стенозу ОСА и/или ВСА более 70% – у 1 пациента (1,9%).



Рис. 8. Ультразвуковое изображение ОСА после КЭАЭ.
Стрелкой указана флотирующая гиперэхогенная структура

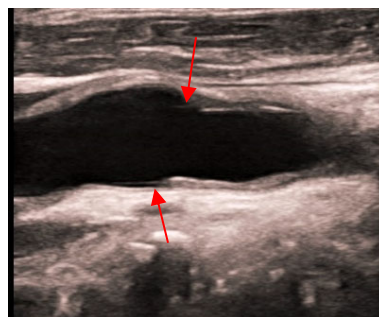


Рис. 9. Ультразвуковое изображение ОСА после КЭАЭ.
Стрелками указаны флотирующие гиперэхогенные структуры

Обсуждение. Основным показанием для выполнения реконструкции каротидного бассейна является первичная или вторичная профилактика ОНМК. Однако само оперативное вмешательство сопровождается риском ОНМК до 3% у бессимптомных и до 6% у симптомных пациентов [4]. Одной из причин развития ОНМК в периоперационном или отдаленном периодах могут быть технические дефекты выполнения хирургического пособия.

Линейные гиперэхогенные флотирующие структуры или, как их еще называют, флотирующие лоскуты интимы, по литературным данным, встречаются с частотой 1,5–3% после каротидной эндартерэктомии [11]. В нашем исследовании частота их выявления достигала 15,4%. Не исключено, что такая низкая распространенность на основе литературных данных сопряжена с трудностями визуализации этих структур на ультразвуковых сканерах предыдущих поколений. В то же время отмечено, что выявление линейных гиперэхогенных флотирующих структур ассоциируется с развитием транзиторных ишемических атак у 12–15% пациентов [1, 11].

Выявленные в нашем исследовании патологические ультразвуковые феномены, наряду с гиперплазией интимы, вероятно, могут являться причиной тромбозов зоны реконструкции в раннем периоде и формирования рестенозов в отдаленном периоде. Некоторые из этих патологических феноменов могут спонтанно регрессировать. Если в раннем послеоперационном периоде патологические ультразвуковые феномены в зоне реконструкции были выявлены у 22 (42,3%) пациентов, то на сроке 3–6 месяцев они сохранялись только у 8 (15,4%) пациентов (окклюзия ВСА – у 1, рестеноз ВСА – у 2, сохраняющаяся отслойка в ОСА – у 1, стеноз ОСА более 40% – у 1, значимый стеноз и окклюзия НСА – у 3). При этом наиболее неблагоприятными в прогностическом плане являются изменения в области дистального конца удаленной бляшки (в ВСА). У 3 из 4 пациентов с зарегистрированными отслойками интимы в этом отделе развились клинически значимые изменения в отдаленном периоде (у 1 – окклюзия ВСА, у 2 – рестеноз ВСА 50 и 80%).

На сегодняшний день нет достоверных данных, объясняющих механизм чрезмерной гиперпластической реакции в зоне каротидной реконструкции и методов ее профилактики. Она была зарегистрирована нами у 18 пациентов (34,6%) на сроке 6 месяцев и у 5 привела к рестенозу более 50%. На наш взгляд, одним из способов решения данной проблемы может стать усовершенствование техники оперативного пособия, а также подбор медикаментозной терапии, направленной на купирование процессов гиперплазии.

Выводы. 1. Патологические ультразвуковые феномены (отслойка КИМ в зоне реконструкции, флотирующие гиперэхогенные структуры, окклюзия НСА) регистрируются в 42,3% в раннем послеоперационном периоде.

2. В отдаленном периоде эти феномены могут спонтанно регрессировать. Их частота на сроке 6 месяцев составила 15,4%.

3. Наиболее прогностически неблагоприятной является отслойка комплекса интима–медиа в дистальном отделе ВСА (зона окончания бляшки).

Литература

1. Курсаченко А.С., Бахметьев А.С. Флотирующая интима сонных артерий. Ультразвуковые особенности и выявление возможной связи с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. № 5. С. 194–196.

2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Л.А. Бокерия, А.В. Покровский, Г.Ю. Сокурено и др. М., 2013. 72 с.

3. Arning C., Widder B., von Reutern G.M. et al. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med*, 2010, vol. 31(3), pp. 251–257. DOI: 10.1055/s-0029-1245336.

4. Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E. et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1998, vol. 29(2), pp. 554–562. DOI: 10.1161/01.str.29.2.554.

5. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet*, 1991, vol. 337(8752), pp. 1235–1243. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92916-P.

6. Grant E.G., Benson C.B., Moneta G.L. et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 2003, vol. 229(2), pp. 340–346. DOI: 10.1148/radiol.2292030516.

7. Müller M.D., Lyrer P., Brown M.M. et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2020, vol. 2(2), CD000515. DOI: 10.1002/14651858.CD000515.pub5.

8. Naylor R. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2023, vol. 65(1), pp. 7–111. DOI: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011.

9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine*, 1991, vol. 325(7), pp. 445–453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701.

10. Oates C., Naylor A.R., Hartshorne T. et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2009, vol. 37(3), pp. 251–261. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.10.015.

11. Rychen J., Madarasz A., Murek M. et al. Management of postoperative internal carotid artery intimal flap after carotid endarterectomy: a cohort study and systematic review. *Journal of neurosurgery*, 2021, vol. 136(3), pp. 647–654. DOI: 10.3171/2021.2.JNS2167.

МУЛЛАХМЕТОВ РАФАЭЛЬ МАРАТОВИЧ – врач сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Республиканская клиническая больница, Россия, Казань (corvina422@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6869-9084>).

ПЛОТНИКОВ МИХАИЛ ВИКТОРОВИЧ – кандидат медицинских наук, врач сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Республиканская клиническая больница; доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (plotnikov_mv@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-0789>).

ФОМИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА – доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

МАКСИМОВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней постдипломного образования института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела, Республиканская клиническая больница, Россия, Казань (maks.av@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2803-4010>).

Rafael M. MULLAKHMETOV, Mikhail V. PLOTNIKOV,
Elena E. FOMINA, Aleksandr V. MAKSIMOV

ULTRASOUND FINDINGS IN THE EARLY AND LONG-TERM PERIOD AFTER CAROTIDS ENDARTERECTOMY

Key words: atherosclerosis, intimal hyperplasia, restenosis, floating intimal flap, carotid endarterectomy, ultrasonography, carotid arteries.

Carotid endarterectomy is an effective method of primary and secondary prevention of acute cerebrovascular accident. However, surgical intervention is associated with a risk of acute cerebrovascular accident of up to 3% in asymptomatic and up to 6% in symptomatic patients, and in the long-term period after surgical treatment, there are risks of developing repeated stenoses in the reconstruction area.

Object. To identify pathological ultrasound phenomena in the reconstruction area in the early and long-term period after carotid endarterectomy.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of 52 patients after carotid endarterectomy, in the environment of the Republican Clinical Hospital of Kazan for 2023, was carried out. The results of the surgical intervention were evaluated by color ultrasound duplex scanning on the MINDRAY Resona 7 device after 1-3 days, then 1, 3 and 6 months after the operation.

Research results. 52 patients were enrolled in the study. Of these, 40 men (average age 66.9 ± 1.3 years) and 12 women (average age 67.5 ± 2.3 years). There were 26 (50%) symptomatic patients (who had suffered a transient ischemic attack or acute cerebrovascular accident less than 6 months ago). Complications in the form of transient ischemic attack or acute cerebrovascular accident in the perioperative, early postoperative and long-term periods were not recorded in any of the patients. Ultrasound examination revealed pathological phenomena in the reconstruction area in 22 (42.3%) patients. In the early postoperative period, detachment of the intima – media complex in the internal carotid artery was detected in 4 (7.7%) patients; in 6 (11.5%) patients, detachment of intima – media complex in the common carotid artery was recorded; in 7 (13.5%) patients the detachment of intima – media complex in the external carotid artery was recorded, in 6 (11.5%) cases the occlusion of external carotid artery was recorded. Floating hyperechoic structures in the reconstruction zone after 1–3 days were recorded in 8 patients (15.4%). In the long-term period, intimal hyperplasia of more than 2 mm was visualized in 18 (34.6%) patients.

Conclusions. Ultrasound examination of the brachiocephalic arteries in the early postoperative period is necessary to identify pathological changes and floating structures as potential predictors of impaired cerebral circulation. Pathological ultrasound phenomena (detachment of the intima – media complex in the reconstruction zone, floating hyperechoic structures, occlusion of the external carotid artery) are recorded in 42.3% in the early postoperative period, and in the long-term period they can spontaneously regress. Their frequency for a period of 6 months is 15.4%. Improving the technique of surgical intervention, as well as the selection of drug therapy aimed at relieving the processes of hyperplasia, will help improve the results of treatment of patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries.

References

1. Kursachenko A.S., Bakhmet'ev A.S. *Flotiruyushchaya intima sonnykh arterii. Ul'trazvukovye osobennosti i vyyavlenie vozmozhnoi svyazi s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya* [Floating intima of the carotid arteries. Ultrasound features and identification of a possible connection with acute cerebrovascular accidents]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*, 2018, no. 5, pp. 194–196.
2. Bokeriya L.A., Pokrovskii A.V., Sokurenko G.Yu. et al. *Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s zabolevaniyami brakhiosefal'nykh arterii*. [National guidelines for patient management with diseases of the brachiocephalic arteries]. Moscow, 2013, 72 p.
3. Arning C., Widder B., von Reutern G.M. et al. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med*, 2010, vol. 31(3), pp. 251–257. DOI: 10.1055/s-0029-1245336.
4. Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E. et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1998, vol. 29(2), pp. 554–562. DOI: 10.1161/01.str.29.2.554.
5. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet*, 1991, vol. 337(8752), pp. 1235–1243. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92916-P.

6. Grant E.G., Benson C.B., Moneta G.L. et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 2003, vol. 229(2), pp. 340–346. DOI: 10.1148/radiol.2292030516.

7. Müller M.D., Lyrer P., Brown M.M. et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2020, vol. 2(2), CD000515. DOI: 10.1002/14651858.CD000515.pub5.

8. Naylor R. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2023, vol. 65(1), pp. 7–111. DOI: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011.

9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine*, 1991, vol. 325(7), pp. 445–453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701.

10. Oates C., Naylor A.R., Hartshorne T. et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2009, vol. 37(3), pp. 251–261. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.10.015.

11. Rychen J., Madarasz A., Murek M. et al. Management of postoperative internal carotid artery intimal flap after carotid endarterectomy: a cohort study and systematic review. *Journal of neurosurgery*, 2021, vol. 136(3), pp. 647–654. DOI: 10.3171/2021.2.JNS2167

RAFAEL M. MULLAKHMETOV – Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Republican Clinical Hospital, Russia, Kazan (corvina422@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6869-9084>).

MIKHAIL V. PLOTNIKOV – Candidate of Medical Sciences, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Republican Clinical Hospital; Associate Professor, Department of Cardiology, X-ray Endovascular and Cardiovascular Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (plotnikov_mv@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-0789>).

ELENA E. FOMINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

ALEKSANDR V. MAKSIMOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Chief Researcher, Research Department, Republican Clinical Hospital, Russia, Kazan (maks.av@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2803-4010>).

Формат цитирования: Муллахметов Р.М., Плотников М.В., Фомина Е.Е., Максимов А.В. Ультразвуковые находки в раннем и отдаленном периодах после каротидной эндартерэктомии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 19–26. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-19-26.

УДК 616-079.89:616.61-089.843
ББК 53.433.8+54.547+54.14+56.965

Л.М. МУХАМЕТДИНОВА, М.Г. ТУХБАТУЛЛИН, Е.Е. ФОМИНА

ЗНАЧИМОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОГРАФТА

Ключевые слова: почечный аллографт, индекс резистентности, ультразвуковая эластография сдвиговой волной, жесткость паренхимы почечного трансплантата.

Пересадка почки является эффективным методом лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, так как улучшает качество жизни и имеет преимущества в выживаемости больных в сравнении с диализными методами заместительной почечной терапии. На сегодняшний день для оценки морфологического состояния почечного трансплантата ультразвуковое исследование (УЗИ) наиболее распространенный метод диагностики. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной служит дополнительным методом для оценки жесткости паренхимы почечного аллографта и ранней диагностики его дисфункции.

Целью исследования явилось определение корреляционной зависимости параметров кровотока, лабораторных показателей и жесткости паренхимы трансплантата почки на разных сроках.

Материалы и методы. В группу исследования входили 112 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет, которым была проведена трансплантация почек. Каждому пациенту проводилось ультразвуковое исследование в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования. Определяли жесткость паренхимы почечного трансплантата с помощью ультразвуковой эластографии сдвиговой волной. Функциональное состояние трансплантата почки оценивали по уровню креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Результаты исследования. Сравнивали результаты лабораторных показателей пациентов с показателями жесткости паренхимы и значениями индекса резистентности почечного трансплантата. В раннем послеоперационном периоде выявили умеренную корреляционную связь ($r_{xy} = 0,301$) между уровнем креатинина и жесткостью паренхимы и слабую корреляционную зависимость ($r_{xy} > 0,3$) между уровнем креатинина и индексом резистентности, а также между уровнем мочевины и индексом резистентности и жесткостью паренхимы.

Выводы. Ультразвуковое исследование позволяет оценить гемодинамику в почечных трансплантатах на разных сроках, которая коррелирует с показателями мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Введение. Трансплантация почки является «золотым стандартом» лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии [2, 8]. В мире за год выполняется около 69 000 пересадок почек. По данным исследований N. Garg et al., в Соединенных Штатах Америки одно-, трех- и пятилетняя выживаемость трансплантатов составляет 91%, 82% и 72% соответственно [1, 7].

В ГАУЗ «Республиканской клинической больнице Минздрава Республики Татарстан» (далее – ГАУЗ «РКБ МЗ РТ») г. Казани с 2012 по 2023 г. включительно проведено 450 трансплантаций почек, ежегодно количество трансплантаций увеличивается (рис. 1).

На сегодняшний день для оценки морфологического состояния почечного трансплантата ультразвуковое исследование (УЗИ) – наиболее распространенный метод диагностики. Функциональное состояние почечного трансплантата (ПТ) оценивается методом доплерографии, которая дает достаточную информацию о сосудах и особенностях кровообращения почки. С помощью прямого измерения скорости кровотока в сосудах и величины индекса резистентности в артериях почек можно оценить почечную перфузию [2].

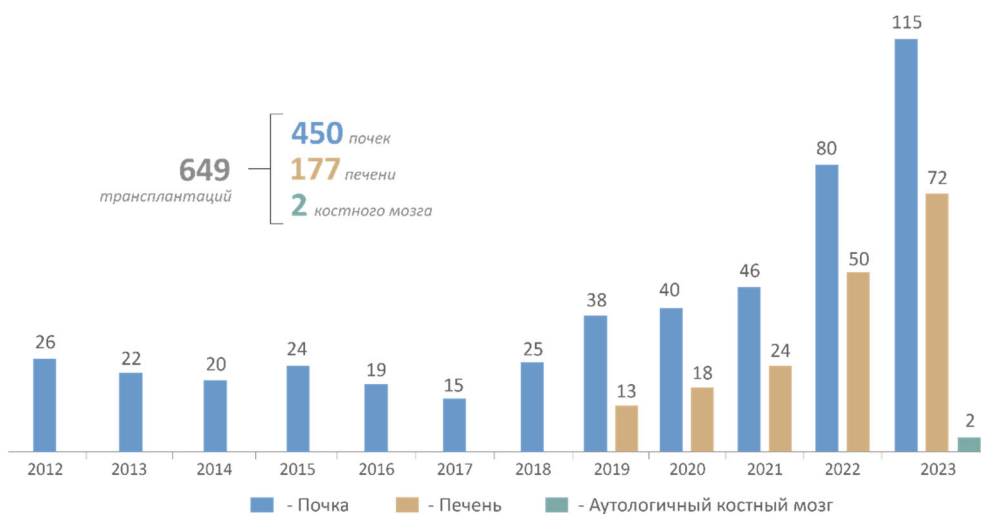


Рис. 1. Динамика трансплантации органов в ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

С учетом доступности современных методов иммуносупрессивной терапии большое количество почечных аллографтов имеют различные осложнения как сосудистого, так и паренхиматозного характера, ведущие к дисфункции трансплантата [4]. Распространенность тромбоза почечной артерии трансплантата колеблется от 0,5 до 3,5%, тромбоза почечной вены – от 0,5–4%, частота стеноза почечной артерии – 1–25%. Гематомы обычно являются небольшим осложнением при трансплантации почки, и их частота составляет от 0,2 до 25%.

Основным методом оценки структурных изменений трансплантированной почки является гистологическое исследование биопсийного материала. Несмотря на то, что биопсия считается «золотым стандартом» диагностики дисфункции почечного аллотрансплантата, она несет в себе риски и осложнения любого инвазивного исследования, включая кровотечение, формирование артериовенозных фистул или псевдоаневризм в 1–18% случаев [6, 10]. Биопсия подвержена определенным рискам, и большое значение для принятия клинических решений имеют неинвазивные методы.

В современном мире клиническое значение приобретает ультразвуковая эластография сдвиговой волной, которая позволяет количественно оценить механические свойства путем анализа распространения сдвиговой волны через интересующую ткань [5]. Данный метод служит дополнительным методом для оценки жесткости паренхимы почечного трансплантата и ранней диагностики дисфункции почечного аллографта.

Цель исследования – определение корреляционной зависимости параметров кровотока, лабораторных показателей и жесткости паренхимы трансплантата почки на разных сроках.

Материалы и методы исследования. В группу исследования входили 112 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет, которым была проведена трансплантация почек. УЗИ проводилось на аппарате SuperSonic Aixplorer с использованием конвексного датчика частотой 1–6 МГц и линейного датчика частотой 2–10 МГц.

Каждому пациенту проводилось ультразвуковое исследование в В-режиме с оценкой состояния и топометрии трансплантата почки – определяли

размеры ПТ, общую толщину паренхимы, а также коркового и мозгового слоя, величину чашечно-лоханочной системы, очаговые изменения, оценивали состояние околопочечного пространства. Состояние околопочечного пространства оценивали по наличию свободной жидкости вокруг трансплантата, таких как гематомы, лимфоцеле. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) оценивали скоростные показатели кровотока в артериях и венах в верхней, средней и нижней третях почечного трансплантата. Определяли жесткость паренхимы почечного трансплантата в верхней, средней и нижней третях методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волны. Функциональное состояние трансплантата почки оценивали по уровню креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Корреляционный анализ проведен с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Использованные случаи – статистика для каждой пары переменных основывалась на всех наблюдениях с допустимыми данными для данной пары. Объем выборки составил по 112 наблюдений. Выбросов в выборке не наблюдалось, поэтому использовался корреляционный анализ по методу Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке околопочечного пространства на сроке до полугода после пересадки почки частота таких осложнений, как лимфоцеле, была высокая и составляла до 55,5%, а ближе к позднему послеоперационному периоду данные показатели имели низкие значения, до 2% (табл. 1). Ближе к 12-му месяцу средние размеры почки и толщина паренхимы уменьшались.

Таблица 1

Параметры почечного трансплантата

Срок после пересадки почки	Длина, мм	Ширина, мм	Толщина паренхимы, мм			Лимфоцеле, %
			всего	коркового слоя	мозгового слоя	
0-1 месяц	117,2±1,44	51,4±0,81	18,4±0,34	7,4±0,14	11,0±0,30	55,50%
6 месяцев	117,2±1,06	49,0±0,89	16,4±0,29	6,7±0,13	9,7±0,28	34,70%
1 год	115,8±2,20	49,1±0,79	16,2±0,28	7,1±0,22	9,0±0,29	2%

Индексы резистентности почечной артерии, междолевых, междольковых артерий в верхней, средней и нижней третях почечного трансплантата представлены в табл. 2.

Таблица 2

Средние значения индекса резистентности почечной артерии и артерий почечного трансплантата

Артерии	Индекс резистентности		
	в ранний послеоперационный период	через 6 месяцев после операции	через 1 год после операции
Почечная	0,74±0,03	0,71±0,04	0,71±0,03
Междолевые			
в верхней трети трансплантата	0,67±0,128	0,65±0,0104	0,66±0,0168
в средней трети трансплантата	0,67±0,0117	0,67±0,0112	0,69±0,0131
в нижней трети трансплантата	0,68±0,0134	0,65±0,0119	0,68±0,0173
Междольковые			
в верхней трети трансплантата	0,64±0,0126	0,60±0,009	0,64±0,0175
в средней трети трансплантата	0,65±0,012	0,61±0,0109	0,64±0,0154
в нижней трети трансплантата	0,64±0,0105	0,61±0,0108	0,64±0,0133

Средняя скорость кровотока почечной вены, интратрениальных вен в верхней, средней и нижней третях почечного трансплантата представлены в табл. 3.

Таблица 3

Средняя скорость кровотока в венах почечного трансплантата, см/с

Вены	Скорость кровотока		
	в ранний послеоперационный период	через 6 месяцев после операции	через 1 год после операции
Основная почечная	42,26±1,42	39,34±1,38	44,10±1,45
Междольковые			
в верхней трети трансплантата	17,82±1,22	14,83±0,87	14,68±1,48
в средней трети трансплантата	19,00±1,83	15,40±0,97	13,31±1,17
в нижней трети трансплантата	17,61±1,56	15,62±1,09	12,87±1,08
Междольковые			
в верхней трети трансплантата	7,76±0,40	6,40±0,37	7,05±0,61
в средней трети трансплантата	7,54±0,39	6,32±0,35	6,93±0,42
в нижней трети трансплантата	6,68±0,31	6,29±0,29	6,76±0,50

При ЦДК проанализировали равномерность «прокрашивания» и проходимость сосудов до междольковых почечных артерий и вен. Показатели жесткости паренхимы почечного трансплантата представлены в табл. 4.

Таблица 4

Средние значения жесткости паренхимы почечного трансплантата, кПа

Часть трансплантата	Жесткость паренхимы		
	в ранний послеоперационный период	через 6 месяцев после операции	через 1 год после операции
Верхняя треть	18,42±0,64	17,37 ±0,51	16,94 ±0,50
Средняя треть	20,36 ±0,72	19,34 ±0,61	20,34 ±0,89
Нижняя треть	19,48 ±0,63	18,24 ±0,55	18,36 ±0,63

Функциональное состояние трансплантата почки оценивали по уровню креатинина и мочевины в сыворотке крови (табл. 5).

Таблица 5

Средние значения креатинина и мочевины

Показатели	Значения показателя		
	в ранний послеоперационный период	через 6 месяцев после операции	через 1 год после операции
Креатинин, Мкмоль/л	275,2±30,28	151,7±12,03	132,3±7,26
Мочевина, Ммоль/л	14,6±1,05	10,8±0,55	8,6±0,34

На рис. 2 представлено распределение уровней креатинина и мочевины в зависимости от периода исследования. В раннем послеоперационном периоде показатели выше, чем в позднем послеоперационном периоде. В позднем послеоперационном периоде показатели стабилизируются и имеют низкие значения.

J. Radermacher et al. проводили поперечное исследование и обнаружили зависимость повышения внутривисцерального индекса резистентности после трансплантации почки с хроническим гистологическим повреждением почечных аллографтов и повышенным риском отторжения трансплантата [9].

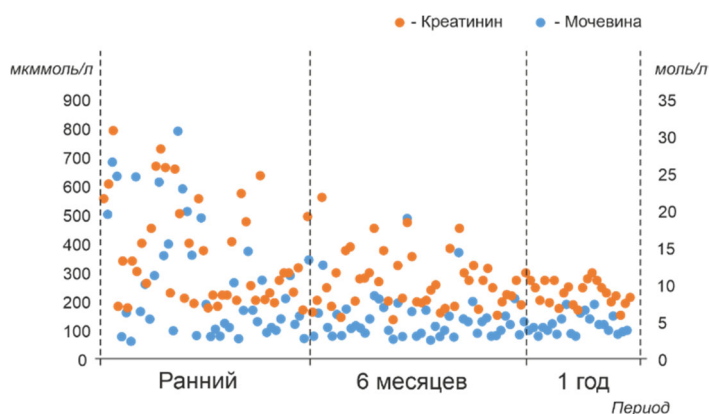


Рис. 2. Распределение уровней креатинина и мочевины по периодам

Ш.Р. Галеев и соавт. провели УЗИ 872 почечных трансплантатов и получили значимую корреляционную связь между спектральными показателями доплерографии ($p < 0,05$) и креатинином сыворотки крови [3].

Мы в своей работе расширили протокол исследования и сравнивали результаты лабораторных показателей пациентов с показателями жесткости паренхимы и значениями индекса резистентности почечного трансплантата. В раннем послеоперационном периоде выявили умеренную корреляционную связь ($r_{xy} = 0,301$) между уровнем креатинина и жесткостью паренхимы и слабую корреляционную зависимость ($r_{xy} > 0,3$) между уровнем креатинина и индексом резистентности, а также между уровнем мочевины и индексом резистентности и жесткостью паренхимы.

Полученные нами данные не противоречат данным ранее проведенных исследований, а дополняют их, позволяя на основе современных технологий неинвазивно отразить более точную выявляемость дисфункции почечного трансплантата.

Выводы. Ультразвуковое исследование позволяет оценить гемодинамику в почечных трансплантатах на разных сроках, которая коррелирует с показателями мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови коррелирует с повышением показателей жесткости паренхимы почечного трансплантата и повышением индекса резистентности в междольковой артерии.

На основании представленных данных можно сделать заключение, что выявленные корреляционные зависимости позволяют оценить функциональное состояние почечного трансплантата на разных сроках.

Литература

1. Баказова Н.К., Калиев Р.Р., Жумагазиев Т.С. Роль ультразвуковой диагностики в оценке сосудистых осложнений у реципиентов с почечным трансплантатом // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2023. № 6. С. 158–161.
2. Влияние элиминации вторичной тепловой ишемии на функцию почечного трансплантата: эксперимент и клиническое исследование / А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, Д.А. Макеев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2023. Т. 25, № 2. С. 26–37.
3. Галеев Ш.Р., Гафурова Э.Р. Роль ультразвукового исследования в комплексной оценке функционального состояния трансплантированной почки // Вестник современной клинической медицины. 2009. Т. 2, вып. 3. С. 5–7.
4. Ранние диагностические критерии криза отторжения почечного трансплантата по данным ультразвукового мониторинга / В.А. Сандриков, М.М. Каабак, Е.Н. Платонова и др. // Трансплантология. 2017. Т. 9, № 3. С. 248–251. DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-248-251.

5. Тухбатуллин М.Г., Галеев Ш.Р., Гарифуллина Л.И., Галеев Р.Х. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в оценке состояния почечного трансплантата // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 4. С. 131–136. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.16.

6. Breda (Chair) A., Budde K., Figueiredo A. et al. EAU Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology, 2023, 43 p.

7. Garg N., Poggio E.D., Mandelbrot D. The Evaluation of Kidney Function in Living Kidney Donor Candidates. *Kidney* 360, 2021, vol. 2(9), pp. 1523–1530. DOI: 10.34067/KID.0003052021.

8. Kennedy P., Bane O., Hectors S.J. et al. Magnetic resonance elastography vs. point shear wave ultrasound elastography for the assessment of renal allograft dysfunction. *Eur J Radiol.*, 2020, vol. 126, 108949. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108949.

9. Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.*, 2003, vol. 349, pp. 115–124.

10. Trajceska L., Severova-Andreevska G., Dzekova-Vidimliski P. et al. Complications and Risks of Percutaneous Renal Biopsy. *Maced J Med Sci.*, 2019, vol. 7, no. 7, pp. 992–995. DOI: 10.3889/oamjms.2019.226.

МУХАМЕТДИНОВА ЛАНДЫШ МИННУЛЛОВНА – врач ультразвуковой диагностики отделения УЗИ № 1, Республиканская клиническая больница; аспирант кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (minnullovnal@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5716-184X>).

ТУХБАТУЛЛИН МУНИР ГАБДУЛФАТОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (munir.tuhbatullin@tatar.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>).

ФОМИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА – доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

Landysh M. MUKHAMETDINOVA, Munir G. TUKHBATULLIN, Elena E. FOMINA

THE IMPORTANCE OF ULTRASOUND EXAMINATION OF RENAL ALLOGRAFT

Key words: renal allograft, resistance index, shear wave ultrasound elastography, stiffness of the renal transplant parenchyma.

Kidney transplantation is an effective method of treating patients with end-stage chronic renal failure, as it improves the quality of life and has advantages in patient survival compared with dialysis methods of substitutive renal therapy. To date, ultrasound examination (ultrasound) is the most common diagnostic method for assessing the morphological state of a kidney transplant. Shear wave ultrasound elastography serves as an additional method for assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma and early diagnosis of its dysfunction.

The aim of the study was to determine the correlation dependence of blood flow parameters, laboratory parameters and stiffness of the kidney transplant parenchyma at different periods.

Materials and methods. The study group included 112 patients aged 18 to 59 years who underwent kidney transplantation. Each patient underwent ultrasound examination in B-mode and color Doppler imaging mode. The stiffness of the renal transplant parenchyma was determined using shear wave ultrasound elastography. The functional state of the kidney transplant was assessed by blood serum creatinine and urea levels.

Research results. Laboratory results were compared with parenchymal stiffness and renal graft resistance index. In the early postoperative period, a moderate correlation was found ($r_{xy} = 0.301$) between creatinine level and parenchymal stiffness and a weak correlation ($r_{xy} > 0.3$) between creatinine level and resistance index, as well as between urea level and resistance index and parenchymal stiffness.

Conclusions. Ultrasound examination makes it possible to evaluate hemodynamics in kidney transplants at different periods, which correlates with urea and creatinine levels in blood serum.

References

1. Bakazova N.K., Kaliev R.R., Zhumagaziev T.S. Rol' ul'trazvukovoi diagnostiki v otsenke sosudistykh oslozhnenii u retsipientov s pochechnym [The role of ultrasound diagnostics in the assessment of

vascular complications in kidney transplant recipients]. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*, 2023, no. 6, pp. 158–161.

2. Shabunin A.V., Drozdov P.A., Makeev D.A. et al. *Vliyanie eliminatsii vtorichnoi teplovoi ishemii na funktsiyu pochechnogo transplantata: eksperiment i klinicheskoe issledovaniye* [Effect of elimination of secondary warm ischemia on renal graft function: experiment and clinical study]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2023, vol. 25, no. 2, pp. 26–37.

3. Galeev Sh.R., Gafurova E.R. *Rol' ul'trazvukovogo issledovaniya v kompleksnoi otsenke funktsional'nogo sostoyaniya transplantirovannoi pochki* [The role of ultrasound in a comprehensive assessment of the functional state of a transplanted kidney]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2009, vol. 2, iss. 3, pp. 5–7.

4. Sandrikov V.A., Kaabak M.M., Platonova E.N. et al. *Rannie diagnosticheskie kriterii kriza ottozheniya pochechnogo transplantata po dannym ul'trazvukovogo monitoringa* [Early diagnostic criteria for a renal graft rejection crisis according to ultrasound monitoring]. *Transplantologiya*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 248–251. DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-248-251.

5. Tukhbatullin M.G., Galeev Sh.R., Garifullina L.I., Galeev R.Kh. *Ul'trazvukovaya elastografiya sdvigovoi volnoi v otsenke sostoyaniya pochechnogo transplantata* [Shear wave ultrasound elastography in assessing the condition of a renal graft]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 131–136. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.16.

6. Breda (Chair) A., Budde K., Figueiredo A. et al. EAU Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology, 2023, p. 43.

7. Garg N., Poggio E.D., Mandelbrot D. The Evaluation of Kidney Function in Living Kidney Donor Candidates. *Kidney 360*, 2021, vol. 2(9), pp. 1523–1530. DOI: 10.34067/KID.0003052021.

8. Kennedy P., Bane O., Hectors S.J. et al. Magnetic resonance elastography vs. point shear wave ultrasound elastography for the assessment of renal allograft dysfunction. *Eur J Radiol.*, 2020, vol. 126, 108949. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108949.

9. Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.*, 2003, vol. 349, pp. 115–124.

10. Trajceska L., Severova-Andreevska G., Dzekova-Vidimliski P. et al. Complications and Risks of Percutaneous Renal Biopsy. *Maced J Med Sci.*, 2019, vol. 7, no. 7, pp. 992–995. DOI: 10.3889/oamjms.2019.226.

LANDYSH M. MUKHAMETDINOVA – Ultrasound Diagnostic Doctor, Department of Ultrasound Investigation № 1, Republican Clinical Hospital; Post-Graduate Student, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (minnullovnal@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5716-184X>).

MUNIR G. TUKHBATULLIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (munir.tukhbatullin@tatar.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>).

ELENA E. FOMINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

Формат цитирования: Мухаметдинова Л.М., Тухбатуллин М.Г., Фомина Е.Е. Значимость ультразвукового исследования почечного аллографта [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 27–33. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-27-33.

В.Г. СТЕПАНОВ, Л.А. ТИМОФЕЕВА, Д.Н. ЗАМКОВА,
Л.И. ЮСУПОВА, Т.Н. АЛЕШИНА

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ПРИЗНАКА «КАЛЬЦИФИКАТЫ» В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ СИСТЕМЫ TI-RADS

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, «кальцификаты», аденома щитовидной железы, рак щитовидной железы.

За последние десятилетия отмечается неуклонный рост больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование играет ведущую роль на этапе дооперационной диагностики онкопатологии щитовидной железы. Наиболее сложной задачей является выбор тактики в случаях обнаружения кальцификатов очаговых образований щитовидной железы при ультразвуковом исследовании.

Цель исследования – определение значения ультразвукового признака «кальцификаты» в дифференциальной диагностике онкопатологии щитовидной железы в рамках системы TI-RADS.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезней 167 пациентов, которые были разделены на две группы: 1-я группа – 60 пациентов с аденомами, 2-я группа – 60 пациентов с раком щитовидной железы. Всем пациентам было проведено стандартное ультразвуковое исследование органов в режиме серой шкалы (В-режиме) и режиме цветового доплеровского картирования. В качестве системы описания и обработки данных ультразвукового исследования щитовидной железы использовалась система TI-RADS. Для оценки диагностической волатильности ультразвуковых признаков системы TI-RADS в выявлении очаговой патологии щитовидной железы применяли корреляционный анализ. Оценка точности диагностических тестов производилась с помощью ROC-анализа (AUC).

Результаты исследования. По данным ретроспективного анализа к категории TI-RADS2 были отнесены 3 узла щитовидной железы (2,5%), к категории TI-RADS3 – 19 узлов (15,8%), к категории TI-RADS4 – 78 узлов (65,0%), к категории TI-RADS5 – 20 узлов (16,7%). Корреляционный анализ оценки диагностической волатильности ультразвуковых признаков системы TI-RADS в выявлении очаговой патологии щитовидной железы показал следующее. По данным разброса корреляций коэффициента «Кендалла «макрокальцификаты» определили с креном на доброкачественность узла щитовидной железы ($p = 0,039537$). При оценке признака «микрокальцификаты» (p -value = 0,020209) установлено, что по своей значимости в предсказании онкологических изменений он уступает лишь параметру изменения формы («высота > ширины»). На основании ROC-анализа (AUC) было установлено, что признак «кальцификация» («микрокальцификаты» + «макрокальцификаты») можно считать тестом хорошего качества (AUC = 0,783±0,0387, 95% ДИ = 0,711–0,894).

Выводы. Присутствие кальцификатов как в доброкачественных узлах, так и в опухолях щитовидной железы различной степени злокачественности заставляет более взвешенно подходить к трактовке данного признака улучшения дифференциальной диагностики очаговых образований щитовидной железы.

Введение. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы (ЩЖ), распространенность которых колеблется от 2 до 6% в общей популяции и от 40 до 60% – всех заболеваний органа [2, 5]. Следует отметить, что рак ЩЖ является наиболее частой формой всех злокачественных новообразований эндокринной системы и составляет от 0,4% до 6% [2, 12].

Возможности лучевых методов диагностики в современном мире шагнули далеко вперед и мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) играет ведущую роль на этапе дооперационной диагностики онкопатологии ЩЖ [2, 5, 12].

В настоящее время удалось систематизировать и структурировать накопленные данные УЗИ ЩЖ, чтобы уменьшить элемент субъективизма в оценке изображений и привязать оценку специалиста к определенным шаблонам. Создание системы стратификации риска онкопатологии ЩЖ – системы TI-RADS – открыли новые перспективы ультразвуковой диагностики патологии ЩЖ [1, 3, 4, 7].

Наиболее сложной задачей является выбор тактики в случаях обнаружения «кальцификатов» очаговых образований ЩЖ при УЗИ. «Кальцификаты» узлов ЩЖ относятся к числу наиболее «узнаваемых» ультразвуковых признаков, которые используют все современные диагностические модели, но нет единого понимания их значения [6, 8, 9]. Несмотря на большое число научных работ, посвященных «кальцификатам» узловых образований ЩЖ, сохраняются противоречия в их оценках, а доказательная составляющая часто носит чисто описательный характер [10, 11].

Цель исследования – определение значения ультразвукового признака «кальцификаты» в дифференциальной диагностике онкопатологии ЩЖ в рамках системы TI-RADS.

Материалы и методы. В исследовании выполнен ретроспективный анализ историй болезней 167 пациентов, оперированных в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии по поводу узловых образований ЩЖ. Из них в исследование были включены 120 пациентов, у которых по данным протоколов УЗИ и патоморфологического исследования было диагностировано наличие кальцификатов в узлах ЩЖ. Все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 60 пациентов с аденомами, 2-я группа – 60 пациентов с раком ЩЖ. Средний возраст пациентов 1-й группы составлял $48,7 \pm 10,1$ года, 2-й группы – $52,3 \pm 12,7$ года. Анализ по гендерному признаку показал преобладание больных женского пола (91,5%, или 109 пациенток), мужчины составили 8,5% (11 человек).

До операции всем пациентам было проведено стандартное УЗИ органов шеи с линейным датчиком сканирования с частотой 7–14 МГц. При УЗИ пациентов обследовали в положении лежа на спине с валиком под плечами. УЗИ проводилось в режиме серой шкалы (В-режиме) и режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Выявленные при выполнении исследования ультразвуковые признаки вносились в протокол УЗИ. Оценивались следующие ультразвуковые признаки узловых образований ЩЖ: границы, контуры, эхогенность, форма, эхоструктура, строение, наличие макро- и микрокальцинатов, признак «высота > ширины», наличие ободка Halo, особенности васкуляризации узла, региональная лимфаденопатия, периферическое обызвествление, наличие жидкостного компонента, признаки внетиреоидного (extrathyroidal) распространения. При выявлении «кальцификатов» в протоколах УЗИ оценивали их число, расположение (центральное или периферическое), размеры (≤ 1 мм и > 1 мм), а при размерах более 1 мм проводилось их измерение, давалась оценка характера обызвествления (сплошное или фрагментарное, глыбчатое или пластинчатое и др.). Установленный ультразвуковой паттерн классифицировали по системе TI-RADS.

Математическая обработка полученных фактических данных проводилась с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным ретроспективного анализа проведен отбор историй болезней 167 пациентов по системе

TI-RADS. Согласно критериям системы TI-RADS, категория TI-RADS1 устанавливается при отсутствии очаговых образований («диффузные изменения ткани ЩЖ без узлообразования»), а категория TI-RADS6 свидетельствует об уже выявленном злокачественном образовании ЩЖ, подтвержденном предшествующим цитологическим исследованием. В наше исследование эти категории пациентов не включены.

Для отнесения к категории TI-RADS2 критериями являются: правильная овальная форма, четкие границы, ровные контуры, горизонтальная ориентация узла («ширина > высоты»), изоэхогенность или анэхогенность, солидная, кистозная или кистозно-солидная структура, нет микрокальцификатов и макрокальцификатов, наличие ободка Halo, перинодулярный кровоток, нет «регионарной лимфаденопатии», нет периферического обызвествления и внетиреоидного распространения.

Для установления категории TI-RADS3 обозначены следующие критерии: правильная овальная форма, границы – четкие, контуры – ровные, горизонтальная ориентация узла («ширина > высоты»), эхогенность – изоэхогенный или гиперэхогенный, солидная структура, отсутствие микрокальцификатов, макрокальцификаты – в виде участков кальциноза в ткани ЩЖ, наличие четкого ободка Halo, перинодулярный (периферический) умеренный кровоток, отсутствует «регионарная лимфаденопатия» и внетиреоидное распространение; периферическое обызвествление – в виде полностью кальцинированной капсулы узла по типу «яичной скорлупы».

В качестве критериев установления категории TI-RADS4 определены: форма – овальная, границы – четкие, контуры – ровные, горизонтальная ориентация узла («ширина > высоты»), эхогенность – снижена (равномерная или очаговая), солидная или неоднородная структура, микрокальцинаты – нет, макрокальцинаты – могут быть (рис. 1), наличие ободка Halo – неравномерная толщина вокруг узла, кровоток – патологический сосудистый рисунок, «регионарная лимфаденопатия» – отсутствует; акустическая тень за узлом без наличия кальцификатов, внетиреоидное распространение – отсутствует.

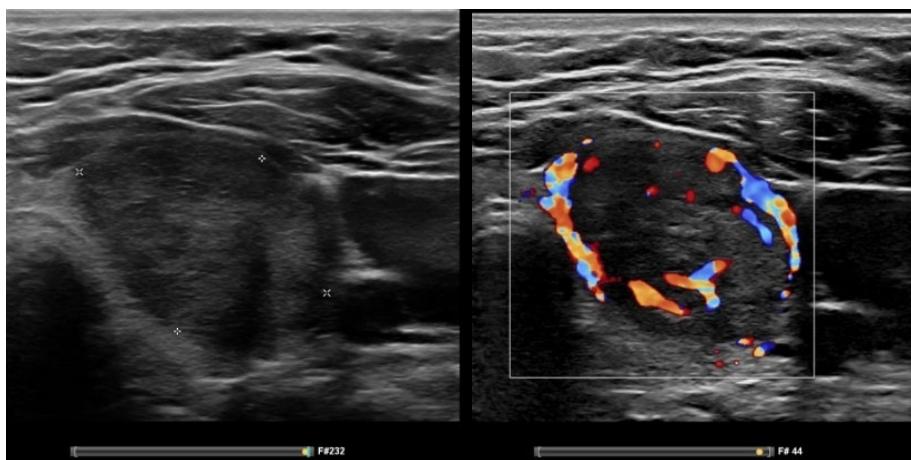


Рис. 1. Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS4) размерами 21×30×37 мм. Результат ТАПБ – фолликулярная опухоль (фолликулярная неоплазия) Bethesda4), патоморфологическое исследование – фолликулярная аденома ЩЖ

Для установления категории TI-RADS5 к значимым ультразвуковым признакам отнесены: особенности формы (округлая или неправильная), границ (нечеткие), контуров (неровные, бугристые, лучистые), вертикальная пространственная ориентация («высота > ширины»), значительно пониженная эхогенность ткани узла, структура (солидная, неоднородная), микрокальцификаты (рис. 2), макрокальцификаты, неравномерная толщина ободка Halo вокруг узла, патологический сосудистый рисунок кровотока, регионарная лимфаденопатия, акустическая тень за узлом без наличия кальцификатов, внетиреоидное распространение.

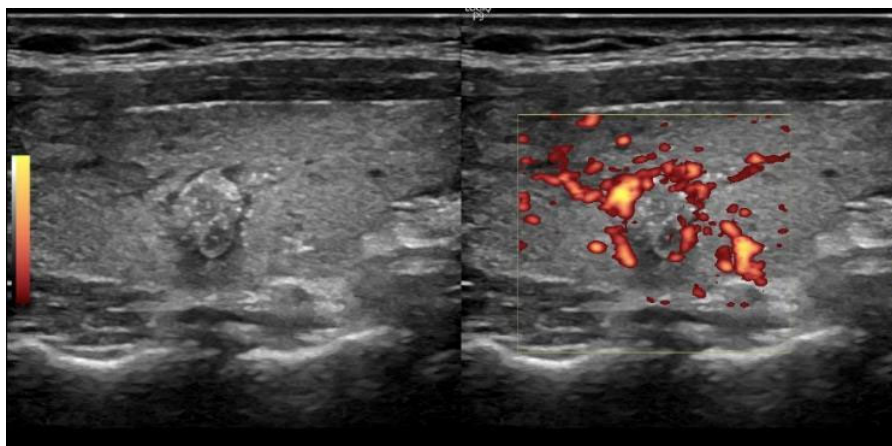


Рис. 2. Узел правой доли ЩЖ (TI-RADS5) размерами 7×8×8 мм (изоэхогенный, неоднородный, «высота > ширины», с неровными контурами, со множественными микрокальцификатами, гиперваскулярное)

По данным исследования, к категории TI-RADS2 были отнесены 3 узла ЩЖ (2,5 %), к категории TI-RADS3 – 19 узлов (15,8%), к категории TI-RADS4 – 78 узлов (65,0 %), к категории TI-RADS5 – 20 узлов (16,7%).

Для оценки диагностической значимости ультразвуковых признаков системы TI-RADS в выявлении узлов ЩЖ применяли корреляционный анализ (изучаемые показатели были непараметрическими, поэтому применяли коэффициент ранговой корреляции – τ Кендалла). Это показатель, который используют для измерения порядковой связи между измеряемыми величинами. Значительный разброс значений τ Кендалла указывает на субъективность изучаемого признака, малый разброс – на его высокую объективность. Среди установленных корреляций имелись значимые и незначимые корреляции, имеющие различную направленность (табл. 1, 2). Было установлено, что количество значимых корреляций, их направленность и сила связей значительно варьируются в зависимости от морфологического строения узла ЩЖ.

По данным разброса корреляций коэффициента τ Кендалла по каждому из учитываемых признаков были получены данные о значимости ультразвукового признака в каждой морфологической группе. Было установлено, что признак «форма» («высота > ширины») имеет значение только в группе пациентов с раком ЩЖ (средняя корреляция), а p -value должен быть равен 0,008522 (признак имеет патогномоничное значение). Вместе с тем этот признак был выявлен лишь у 39 пациентов с раком ЩЖ (65,0%). Признак «гипоэхогенность» более значим при аденоме ЩЖ (средняя корреляция) (p -value = 0,003456).

Таблица 1

**Матрица корреляций ультразвуковых признаков при аденомах ЩЖ
на основании расчета коэффициента τ Кендалла**

Пара переменных	Kendall Tau Корреляции (Аденома) MD pairwise deleted Отмеченные корреляции значимы при $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Эхогенность & Tirads	60	-0,515035	-5,81420	0,003456	-
Повышенная васкуляризация & Tirads	60	-0,019383	-0,21881	0,826797	-
Форма «высота>ширины» & Tirads	60				-
Микрокальцификаты & Tirads	60	0,188126	2,64104	0,082652	-
Макрокальцификаты & Tirads	60	0,061606	0,69546	0,486764	-
Кальцификация & Tirads	60	0,180360	2,03607	0,051743	-
Лимфаденопатия & Tirads	60	0,217720	2,84451	0,054537	-
Размер & Tirads	60	-0,053520	-0,60419	0,545719	-

Таблица 2

**Матрица корреляций ультразвуковых признаков при раке ЩЖ
на основании расчета коэффициента τ Кендалла**

Пара переменных	Kendall Tau Корреляции (Рак) MD pairwise deleted Отмеченные корреляции значимы при $p < 0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Эхогенность & Tirads	60	0,080466	0,90838	0,363679	-
Повышенная васкуляризация & Tirads	60	0,003666	0,04139	0,966985	-
Форма «высота > ширины» & Tirads	60	0,510878	2,70325	0,008522	-
Микрокальцификаты & Tirads	60	0,3273473	2,78722	0,020208	-
Макрокальцификаты & Tirads	60	0,003317	0,03744	0,970132	-
Кальцификация & Tirads	60	-0,039152	-0,44198	0,065852	-
Лимфаденопатия & Tirads	60	0,243766	3,42216	0,006217	-
Размер & Tirads	60	-0,172343	-1,94557	0,051706	-

К числу значимых ультразвуковых признаков, которыми оперирует система TI-RADS, надо отнести «макрокальцификаты» с креном на доброкачественность узла ЩЖ ($p = 0,039537$). При оценке признака «микрокальцификаты» ($p\text{-value} = 0,020209$) установлено, что по своей значимости в предсказании онкологических изменений он уступает лишь параметру изменения формы («высота > ширины»). Вместе с тем корреляция между признаками в основном слабая, что лишний раз указывает на отсутствие «шаблонов паттернов» и на опасность субъективной изолированной оценки этих параметров как «ключевых».

Факторный анализ показал, что ультразвуковой признак «кальцификаты» имеет высокий уровень достоверности, но различный «вес» в зависимости от морфологического строения очаговых образований ЩЖ.

В группе аденомы ЩЖ (TI-RADS3-4) наиболее значимыми признаками являются «эхогенность», «кальцификаты», «форма» и «границы».

В группе рака ЩЖ (TI-RADS4-5) наибольшую факторную нагрузку имеют признаки «границы» (0,807450), «эхоструктура» (0,798709), «кальцификаты», «эхогенность» (0,721247) и «форма» (0,755404) узлов ЩЖ. На основании данных дисперсионного анализа с помощью множественного сравнения (Multiple Comparisons) установлена различная диагностическая ценность ультразвуковых признаков «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты». При сравнительной

оценке УЗИ доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ было установлено, что признак «микрокальцификаты» (диагностический вес 7,63031 рангов) относится к группе наиболее значимых признаков. Микрокальцификаты являются одним из наиболее значимых маркеров злокачественных опухолей ЩЖ.

На основании ROC-анализа (AUC) было установлено, что признак «кальцификация» («микрокальцификаты» + «макрокальцификаты») можно считать тестом хорошего качества (AUC = 0,894±0,0387, 95% ДИ = 0,711–0,847) (рис. 3).

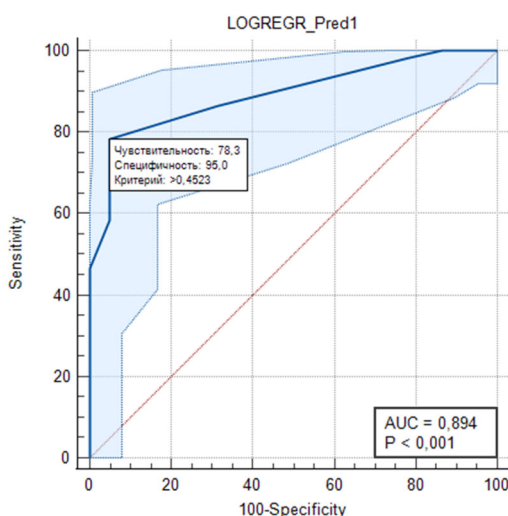


Рис. 3. ROC-кривая оценки признака «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» в группах пациентов «аденома – рак щитовидной железы»

Выводы. Диагностическое значение ультразвукового признака «кальцификаты» при исследовании узлов ЩЖ неоднозначно и трактуется довольно широко. Присутствие кальцификатов как в доброкачественных узлах, так и в опухолях ЩЖ различной степени злокачественности заставляет более взвешенно подходить к трактовке данного признака улучшения дифференциальной диагностики очаговых образований ЩЖ.

Литература

1. 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.: Стром, 2020. 56 с.
2. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Ю.К. Александров, Ю.А. Брюховецкий, Н.В. Заболотская; под ред. В.В. Митькова. 3-е изд, перераб. и доп. М.: Видар-М, 2019. 740 с.
3. Предложения по реализации классификации TI-RADS в России / Е.П. Фисенко, А.Н. Сенча, А.Н. Катрич и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019. № 4. С. 36–47.
4. Тимофеева Л.А., Сенча А.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением классификации Ti-rads в определении диагностической тактики при тиреоидных узловых образованиях // Практическая медицина. 2018. № 1(112). С. 134–139.
5. Тимофеева Л.А., Тухбатуллин М.Г., Сенча А.Н. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26, № 4. С. 45–55. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-45-55.
6. Ferreira L.B., Gimba E., Vinagre J. et al. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. *Int J Mol Sci.*, 2020, vol. 21(20), p. 7718. DOI: 10.3390/ijms21207718.

7. Guan Q., Wang Y., Du J., Qin Y. et al. Deep learning based classification of ultrasound images for thyroid nodules: a large scale of pilot study. *Ann Transl Med*, 2019, vol. 7(7), p. 137. DOI: 10.21037/atm.2019.04.34.

8. Lu Yin, Wei Zhang, Wen-Kun Bai, Bin Ning. Relationship Between Morphologic Characteristics of Ultrasonic Calcification in Thyroid Nodules and Thyroid Carcinoma. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2019, vol. 46, pp. 20–25. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.005.

9. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y., Allgood E. et al. Echogenic Foci in Thyroid Nodules: Significance of Posterior Acoustic Artifacts. *Am. J. Roentgenol.*, 2014, vol. 203, pp. 1310–1316.

10. Malhi H.S., Velez E., Kazmierski B., Gulati M. et al. Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography: Evaluation of Malignant Potential. *AJR Am J Roentgenol.*, 2019, vol. 213(3), pp. 672–675. DOI: 10.2214/AJR.18.20799.

11. Seiberling K.A., Dutra J.C., Grant T., Bajramovic S. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. *Laryngoscope*, 2004, vol. 114, pp. 1753–1757.

12. Zhou J., Yin L., Wei X., Zhang S. et al. 2020 Chinese guide Lines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, vol. 70, pp. 256–279. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y.

СТЕПАНОВ ВЛАДИМИР ГЕННАДЬЕВИЧ – министр, Министерство здравоохранения Чувашской Республики, Россия, Чебоксары (medicin_prm@car.ru).

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>).

ЗАМКОВА ДАРЬЯ НИКОЛАЕВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

ЮСУПОВА ЛАНДЫШ ИЛЬСУРОВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

АЛЕШИНА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (brunetka08-87@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-7598>).

Vladimir G. STEPANOV, Lyubov A. TIMOFEEVA,
Daria N. ZAMKOVA, Landysh I. YUSUPOVA, Tatiana N. ALESHINA

THE ROLE OF THE ULTRASOUND SIGN "CALCIFICATIONS" IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID ONCOPATHOLOGY WITHIN THE TI-RADS SYSTEM

Key words: ultrasound examination, "calcifications", thyroid adenoma, thyroid cancer.

Over the past decades, there has been a steady increase in patients with nodular thyroid neoplasms. Multiparametric ultrasound examination plays a leading role at the stage of pre-operative thyroid oncopathology diagnosis. The most difficult task is to choose the tactics in cases of detecting calcifications of focal thyroid formations during ultrasound examination.

The aim of the study was to determine the value of the ultrasound sign "calcifications" in the differential diagnosis of thyroid oncopathology within the TI-RADS system.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical histories of 167 patients was performed, which were divided into two groups: group 1 – 60 patients with adenomas, group 2 – 60 patients with thyroid cancer. All patients underwent standard ultrasound examination of organs in the gray scale mode (B-mode) and color Doppler imaging mode. The TI-RADS system was used as a system for describing and processing thyroid ultrasound data. Correlation analysis was used to assess the diagnostic volatility of ultrasound signs of the TI-RADS system in detecting focal thyroid pathology. The accuracy of diagnostic tests was assessed using ROC-analysis (AUC).

Research results. According to the retrospective analysis, 3 thyroid nodes (2.5%) were classified as TI-RADS2, 19 nodes (15.8%) were classified as TI-RADS3, 78 nodes (65.0%) were classified as TI-RADS4, and 20 nodes (16.7%) were classified as TI-RADS5. A correlation analysis of assessment of the diagnostic volatility of TI-RADS system ultrasound signs in detecting focal thyroid pathology showed the following. According to the scatter $\phi\phi$ Kendall's coefficient correlations, "macrocalcifications" were determined with a bias for the benign thyroid node ($p = 0.039537$). When evaluating "microcalcifications" sign (p -value = 0.020209), it was found that in terms of its significance in predicting oncological changes, it was second only to the shape change parameter ("height > width"). Based on the ROC analysis (AUC), it was found that the sign "calcification" ("microcalcifications" + "macrocalcifications") can be considered to be a test of good quality (AUC = 0.783±0.0387, 95% CI = 0.711–0.894).

Conclusions. The presence of calcifications both in benign nodules and in thyroid tumors of varying malignancy degrees forces to use a more balanced approach to interpreting this sign of improvement in the differential diagnosis of focal thyroid formations.

References

1. Fisenko E.P., Sych Yu.P., Zabolotskaya N.V. et al. *Klassifikatsiya TI-RADS v otsenke ste-peni zlokachestvennosti uzlov shchitovidnoi zhelezy: metodicheskoe posobie dlya vra-chei ul'trazvukovoi diagnostiki* [TI-RADS classification in the assessment of the degree of malignancy of thyroid nodules: a methodological manual for ultrasound diagnostics doctors]. Moscow, Strom Publ., 2020, 56 p.
2. Mit'kov V.V., ed., Aleksandrov Yu.K., Bryukhovetskii Yu.A., Zabolotskaya N.V. *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika. 3-e izd, pererab. i dop.* [A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultra-sound diagnostics. 3rd ed.]. Moscow, Vidar-M Publ., 2019, 740 p.
3. Fisenko E.P., Sencha A.N., Katrich A.N. et al. *Predlozheniya po realizatsii klassifika-tsii TI-RADS v Rossii* [Proposals for the implementation of the TI-RADS classification in Russia]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2019, no. 4, pp. 36–47.
4. Timofeeva L.A., Sencha A.N. *Mul'tiparametricheskoe ul'trazvukovoe issledovanie s primeneniem klassifikatsii Ti-rads v opredelenii diagnosticheskoi taktiki pri tireoidnykh uzlovykh obrazovaniyakh* [Multiparametric ultrasound using the Ti-rads classification in determining the diagnostic tactics for thyroid nodular formations]. *Prakticheskaya meditsina*, 2018, no. 1(112), pp. 134–139.
5. Timofeeva L.A., Tukhbatullin M.G., Sencha A.N. *Ul'trazvukovaya elastografiya v dif-ferentsial'noi diagnostike uzlovoi patologii shchitovidnoi zhelezy* [Ultrasound elastography in the differential diagnosis of nodular pathology of the thyroid gland]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 2019, vol. 26, no. 4, pp. 45–55. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-45-55.
6. Ferreira L.B., Gimba E., Vinagre J. et al. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. *Int J Mol Sci.*, 2020, vol. 21(20), p. 7718. DOI: 10.3390/ijms21207718.
7. Guan Q., Wang Y., Du J., Qin Y. et al. Deep learning based classification of ultrasound images for thyroid nodules: a large scale of pilot study. *Ann Transl Med*, 2019, vol. 7(7), p. 137. DOI: 10.21037/atm.2019.04.34.
8. Lu Yin, Wei Zhang, Wen-Kun Bai, Bin Ning. Relationship Between Morphologic Characteristics of Ultrasonic Calcification in Thyroid Nodules and Thyroid Carcinoma. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2019, vol. 46, pp. 20–25. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.005.
9. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y., Allgood E. et al. Echogenic Foci in Thyroid Nodules: Significance of Posterior Acoustic Artifacts. *Am. J. Roentgenol.*, 2014, vol. 203, pp. 1310–1316.
10. Malhi H.S., Velez E., Kazmierski B., Gulati M. et al. Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography: Evaluation of Malignant Potential. *AJR Am J Roentgenol.*, 2019, vol. 213(3), pp. 672–675. DOI: 10.2214/AJR.18.20799.
11. Seiberling K.A., Dutra J.C., Grant T., Bajramovic S. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. *Laryngoscope*, 2004, vol. 114, pp. 1753–1757.
12. Zhou J., Yin L., Wei X., Zhang S. et al. 2020 Chinese guide Lines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, vol. 70, pp. 256–279. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y.

VLADIMIR G. STEPANOV – Minister, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, Cheboksary (medicin_prm@cap.ru).

LYUBOV A. TIMOFEEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of the Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

DARIA N. ZAMKOVA – 6th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

LANDYSH I. YUSUPOVA – 6th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

TATIANA N. ALESHINA – Senior Lecturer, Department of the Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (brunetka08-87@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-7598>).

Формат цитирования: Степанов В.Г., Тимофеева Л.А., Замкова Д.Н., Юсупова Л.И., Аleshina Т.Н. Роль ультразвукового признака «кальцификаты» в дифференциальной диагностике онкопатологии щитовидной железы в рамках системы TI-RADS [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 34–41. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/5>.

DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-42-49

УДК 618.134-005.3-07:616-073.75
ББК 54.577.66+54.102.3+52.527.0+53.433.3

Е.Е. ФОМИНА, А.М. ЯХИН, А.Р. ШАВАЛИЕВА

РОЛЬ КТ-ФЛЕБОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ТАЗА У ЖЕНЩИН

Ключевые слова: компьютерная томография, варикозная болезнь таза, хроническая тазовая боль, яичниковые вены.

Диагностика варикозной болезни таза остается одной из трудных задач при обследовании женщин с хроническими тазовыми болями, при варикозной болезни таза они встречаются у 30% женщин. Первый метод диагностики – ультразвуковое исследование, позволяющее предварительно установить причину заболевания. Следующий метод – это мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, которое при методологически правильном проведении дает точную оценку анатомо-топографическим особенностям вен таза. Но отсутствие стандартизированных протоколов и методологий исследования меняет отношение и подход к назначению данного метода, делая его недостаточно информативным.

Цель исследования – совершенствование протокола КТ-флебографии в диагностике варикозной болезни таза у женщин.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 женщины, проходившие обследование в Республиканской клинической больнице г. Казани в 2022–2024 гг., средний возраст составил 35 ± 15 лет. Всем провели ультразвуковое исследование и мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием вен таза по определенным анатомическим зонам. Оценивали анатомическую целостность вен системы нижней поллой вены, диаметры, уровни впадения вен, подтверждали или исключали артериовенозные конфликты.

Результаты исследования. С учетом анатомических зон выявленных патологий пациентки были разделены на четыре группы: 1-я группа ($n = 26$) пациентки с клапанной недостаточностью; 2-я группа ($n = 15$) – с аорто-мезентеральной компрессией левой почечной вены, 3-я группа ($n = 7$) – с компрессией левой общей подвздошной вены между позвоночником и правой общей подвздошной артерией, 4-я группа ($n = 6$) – с аппазией нижней поллой вены, компрессией левой почечной вены аневризмой аорты, компрессией правой яичниковой вены головкой поджелудочной железы. Пациентки 1-й, 2-й и 3-й групп отличались по показателям левой почечной вены, аорто-мезентериального угла, левой общей подвздошной вены. У женщин 4-й группы выявили нарушение анатомической целостности вен, т.е. обструктивные причины варикозной болезни таза, которые привели к увеличению яичниковых вен, венозных сплетений вен органов малого таза. Информативность метода КТ-флебографии при клапанной недостаточности составила: чувствительность 97,55%, специфичность – 92,5%; при аорто-мезентериальной компрессии чувствительность – 91,2%, специфичность – 86,9%; при обструктивных формах, в том числе на фоне редких причин, чувствительность – 91,7%, специфичность – 84,3%.

Выводы. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием позволяет точно визуально изучить все вены таза, участвующие в основных патогемодинамических звеньях развития тазовых венозных заболеваний. Для предоставления полноценной информации протокол должен содержать описание анатомо-топографических особенностей вен от нижней поллой вены до атипичных вен.

Введение. Диагностика варикозной болезни таза (ВБТ) в настоящее время остается одной из трудных задач при обследовании женщин с хроническими тазовыми болями (ХТБ), так как боли могут возникать на фоне и других этиологических факторов – аденомиоза, урологических, неврологических заболеваний и т.д.

Распространенность ХТБ составляет от 6% до 27% во всем мире, а при ВБТ встречается у 30% женщин [4, 7, 10]. ВБТ – заболевание, характеризующееся расширением внутритазовых вен (параметральных, маточных, аркуатных, яичниковых/гонадных/овариальных, внутренних срамных, запирательных, нижних ягодичных) с рефлюксом крови по ним. ВБТ возникает на фоне клапанной

недостаточности и артериовенозных конфликтов: компрессии левой общей подвздошной вены (синдром Мея–Тернера, СМТ), аорто-мезентериальной компрессии левой почечной вены [1].

Первым методом диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ) вен таза, с помощью которого возможно получить информацию об анатомическом и гемодинамическом состоянии вен и предварительно установить причину заболевания [3]. Следующий метод лучевой диагностики с возможностью использования в амбулаторных условиях – это мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием (КТ-флебография). Методологически правильно проведенная КТ-флебография позволяет дать точную оценку анатомо-топографическим особенностям вен таза, таким образом подтвердить или исключить артериовенозные конфликты и выявить особенности строения вен [2]. Это позволяет определиться с дальнейшей индивидуальной тактикой ведения пациента: назначить следующий метод лучевой диагностики или приступить к хирургической коррекции.

Но отсутствие стандартизированных протоколов и методологий исследования меняет отношение и подход к назначению данного метода – делая его недостаточно информативным, вероятно, поэтому в настоящее время качество исследования зависит от знаний и опыта врача-рентгенолога этой патологии [16, 17].

Цель исследования – совершенствование протокола КТ-флебографии в диагностике ВБТ у женщин.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 женщины, проходившие обследование в Республиканской клинической больнице г. Казани в 2022–2024 гг., средний возраст составил 35 ± 15 лет. КТ-флебографию проводили после ультразвукового исследования (УЗИ), которое констатировало наличие варикозного расширения вен таза.

КТ-флебография выполнялась на аппарате Phillips 64 Ingenuity с автоматическим иньектором, с выполнением мультипланарных и 3D реконструкций на рабочей станции. Сканирование осуществлялось в фазе венографии, но в некоторых случаях для уточнения этиологической причины проводились дополнительно артериальная и секреторная фазы. Вводилось от 90 до 120 мл контрастного вещества с концентрацией йода 370 мг/мл, со скоростью не более 3 мл/с и 15–20 мл физиологического раствора с той же скоростью. Предварительно перед самим исследованием опорожняли мочевой пузырь для избегания возможной компрессии вен. Фаза венографии запускалась не ранее 85 с от введения контрастного вещества, далее с чередованием фаз вдоха и выдоха на 100-й и 120-й с.

Оценивали анатомическую целостность вен системы нижней полой вены, диаметры, уровни впадения, подтверждали или исключали артериовенозные конфликты. Исследовали нижнюю полую вену (НПВ), почечные вены, аорто-мезентериальный угол (угол между аортой и верхней брыжеечной артерией (ВБА), яичниковые вены (ЯВ), их тип строения, вены органов малого таза – маточные и гроздевидные, общие подвздошные вены (ОПдВ), наружные подвздошные вены (НПдВ), внутренние подвздошные вены, вены промежности, атипичные вены (вены на внутренней поверхности бедра).

Результаты исследования анализировались с помощью Microsoft Excel 2019, значения были статистически достоверны при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Пациентки были разделены на четыре группы. 1-ю группу ($n = 26$) составили женщины с ВБТ на фоне клапанной недостаточности; 2-ю группу ($n = 15$) – на фоне аорто-мезентериальной компрессии левой почечной вены (ЛПВ). В 3-ю группы ($n = 7$) вошли женщины, у которых выявили компрессию левой общей подвздошной вены между

позвоночником и правой общей подвздошной артерией по типу синдрома Мея–Тернера (СМТ), в 4-ю группу ($n = 6$) – женщину, у которых диагностировали редкие этиологические факторы – аплазию ЛПВ, компрессию ЛПВ аневризмой аорты, компрессию правой ЯВ головкой поджелудочной железы. Данные КТ-флебографии представлены в табл. 1–4.

Таблица 1

Данные КТ-флебографии пациенток 1-й группы на фоне клапанной недостаточности

Подгруппа	Количество ($n = 26$)		Диаметр, см				Аорто-мезентериальный угол, °	
			левой ЯВ, см	ЛПВ, см		маточных, гроздевидных вен, см		
	абс.	%		между аортой и ВБА	дистальный сегмент		на вдохе	на выдохе
Пациентки с одностовольной левой ЯВ	20	77	0,9±0,18	0,6±0,1	0,9±0,05	0,6±0,1	67±26	56±15
Пациентки с двустовольной левой ЯВ	5	19	0,55 / 0,60*	0,55±0,05	0,71±0,01	0,7±0,1	50–65	42±1
Пациентки с кольцевидной ЛПВ	1	4	0,76	0,5 / 0,3**	0,85	0,75	40	36

Примечание. * – через косую даны диаметры первого и второго стволов левой ЯВ соответственно; ** – через косую даны диаметры ЛПВ над аортой и ниже ее соответственно.

Таблица 2

Данные КТ-флебографии пациенток 2-й группы на фоне аорто-мезентеральной компрессии

Подгруппа	Количество ($n = 15$)		Диаметр, см				Аорто-мезентериальный угол, °	
			левой ЯВ	ЛПВ, см		маточных, гроздевидных вен, см		
	абс.	%		между аортой и ВБА	престенотического отдела		на вдохе	на выдохе
Пациентки с одностовольной левой ЯВ	11	73	0,7±0,1	0,25±0,05	1,3±0,8	0,5±0,05	23±12	29±18
Пациентки с двустовольной левой ЯВ	3	20	0,8 / 0,4*	0,2 – 0,4	0,7- 0,71	0,5 – 0,55	19-22	15-17
Пациентки с кольцевидной ЛПВ	1	7	0,7	0,3 / 0,15**	0,85	0,52	25	20

Примечание. * – через косую даны диаметры первого и второго стволов левой ЯВ соответственно; ** – через косую даны диаметры ЛПВ над аортой и ниже ее соответственно.

Таблица 3

Данные КТ-флебографии пациенток 3-й группы со вторичной формой ВБТ на фоне СМТ

Подгруппа	Количество ($n = 7$)		Диаметр, см				Левая ОПдВ		
			левой ЯВ	ЛПВ		маточных, гроздевидных вен	диаметр, см		% ее компрессии
	абс.	%		между аортой и ВБА	дистальный сегмент		между ПОПДА и позвоночником	дистального сегмента	
Пациентки без тромбоза	5	71	0,5–0,6	0,3–0,6	0,9–1,2	0,4–0,5	0,2–0,25	0,9–1	50–70
Пациентки с острым тромбозом	2	29	0,53–0,57	0,4–0,6	0,9–1,0	0,5–0,55	0,15–0,19	1,2–1,6	80–90

Таблица 4

Данные КТ-флебографии пациенток 4-й группы с редкими причинами ВБТ

Подгруппа	Количество (n = 6)		Диаметр, см			
			левой ЯВ	ЛПВ		маточных, грозде- видных вен
	абс.	%		между аортой и ВБА	дисталь- ного сегмента	
Пациентки со сдавлением ЛПВ аневризмой аорты	1	17	0,9	0,1	1,6*	0,6–0,7
Пациентки со сдавлением левой наружной подвздошной вены, увели- ченными лимфатическими узлами и наружной подвздошной артерией	1	17	0,5	0,4	0,9	–
Пациентки с аплазией НПВ	3	50	0,5–1,2	0,35	0,6	0,6–0,66
Пациентки со сдавлением правой ЯВ, увеличенной головкой поджелудочной железы	1	16	0,5 / 0,8**	0,32	0,8	0,55–0,56

Примечание. * – диаметр вены расширен аневризматически; ** – через косую даны диаметры левой и правой ЯВ соответственно.

Пациентки 1-й и 2-й группы отличались по показателям ЛПВ: у пациенток 2-й группы диаметры ЛПВ между аортой и ВБА у пациенток 2-й группы были почти в 2 раза меньше значений аналогичных показателей у пациенток 1-й группы, а в преренотическом отделе они были больше в 1,2 раза. В 3-й группе диаметры ЛПВ пациенток были практически одинаковыми с таковыми у пациенток 1-й группы. Аорто-мезентериальный угол у пациенток 2-й группы был в 2 раза меньше, чем у пациенток 1-й и 3-й группы. По остальным показателям: диаметры левой ЯВ, гроздевидных и маточных вен у пациенток 1-й и 2-й групп практически не имели отличий.

У пациенток 3-й группы было выявлено сужение ОПдВ между правой общей подвздошной артерией и позвоночником более чем в 2 раза в сравнении с таковым у пациенток 1-й и 2-й групп.

4-ю группу составили пациентки с редкими причинами ВБТ, в том числе с дисплазиями НПВ, которые привели к увеличению ЯВ, венозных сплетений вен органов малого таза.

При анализе и описании КТ-флебографии мы изучали вены по определенным анатомическим зонам. В первой зоне исследовали НПВ, почечные вены, аорто-мезентериальную компрессию ЛПВ; во второй зоне – ЯВ, процент компрессии левой ОПдВ, гроздевидные и маточные вены; в третьей зоне атипичные вены, вены промежности, наружных половых органов. Классификация по анатомическим зонам была опубликована Международной рабочей группой Американского флебологического общества по тазовым венозным заболеваниям SVP (Symptoms-Varices-Pathophysiology), где каждая анатомическая зона соответствует этиопатогенезу определенного тазового венозного заболевания [14]. КТ – это метод, позволяющий в разных плоскостях и мультипланарных реконструкциях визуально изучить анатомию вен таза, артериального русла [5], при аорто-мезентериальной компрессии дает возможность выбрать пациентов для выполнения рентгеноконтрастной флебографии с ренофлебографией [6, 11].

Изучение вен таза по анатомическим зонам позволило нам расширить протокол КТ-флебографии, точно диагностировать этиологию ВБТ и определиться с дальнейшей тактикой ведения пациенток. Так, у пациенток 1-й и 2-й группы

выявили, что левая ЯВ имела как одностовольный тип строения, так и двустовольный, это важно для выбора метода оперативного лечения. Выявить тип строения ЯВ на УЗИ не представляется возможным. У одной из пациенток 2-й группы КТ-флебография выявила кольцевидный тип почечной вены с задней аорто-мезентериальной компрессией, это позволило отобрать пациентку для выполнения рентгеноконтрастной флебографии с ренофлебографией. У пациенток 3-й группы диагностировали обструкцию левой ОПДВ, в 4-й группе выявили факторы обструкции благодаря тому, что КТ обладает возможностью построения мультипланарных и 3D реконструкций, это позволило изменить тактику лечения пациенток, в некоторых случаях оперативное лечение оказалось противопоказанным. Данный метод показал свою необходимость в диагностическом алгоритме при выявлении первичной и вторичной форм ВБТ.

Анализ результатов чувствительности и специфичности КТ-флебографии при клапанной недостаточности составил – чувствительность 97,55%, специфичность – 92,5%; при аорто-мезентериальной компрессии чувствительность – 91,2%, специфичность – 86,9%; при обструктивных формах, в том числе на фоне редких причин, чувствительность – 91,7%, специфичность – 84,3%. Для УЗИ, проводимого до компьютерной томографии, информативность составила: при клапанной недостаточности чувствительность 95,0%, специфичность – 90,1%; при аорто-мезентериальной компрессии чувствительность – 83,3%, специфичность – 87,3%; при обструктивных формах, в том числе на фоне редких причин чувствительность – 85,5%, специфичность – 79,8%.

Полученные данные по информативности КТ-флебографии мы сопоставили с данными литературы, в целом они не противоречат результатам исследования. Отмечено, что за последнее время таких исследований встречается не так много, вероятно, это связано с тем, что за рубежом МРТ считают первым методом исследования в этой группе пациентов из-за молодого возраста и отсутствия дозы облучения [12]. А.М. Osman et al. в своих исследованиях установили, что чувствительность метода составила 94,8%, специфичность не упоминалась [15]. У пациентов с аорто-мезентериальной компрессией ЛПВ у разных авторов цифры разнятся: у K. Gulleroglu et al. чувствительность составила 91,7%, специфичность – 88,9% [8], у K.W. Kim et al. чувствительность – 66,7%, специфичность – 100% [13], у P.T. Hangge et al. чувствительность – 91,0%, специфичность – 91,0% [9]. Возможно, это связано с отсутствием единой методологии и протоколов исследований, что способствует проведению дальнейшего изучения и принятия консенсусов по данному вопросу.

Выводы. Несмотря на то, что КТ-флебография не оценивает гемодинамику вен таза, т.е. нет возможности выявить венозные рефлюксы крови, метод позволяет точно визуально изучить все вены таза, участвующие в основных патогемодинамических звеньях развития тазовых венозных заболеваний.

Для предоставления полноценной информации лечащему врачу протокол КТ-флебографии должен содержать описание анатомо-топографических особенностей вен от нижней полой вены до атипичных. Это дает возможность определиться с дальнейшей диагностической и лечебной тактикой ведения пациента.

Литература

1. Варикозное расширение вен таза и вульвы у женщин. Клинические рекомендации. АФР ID: 1_2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://phlebounion.ru/recommendations/proyekt-kr-vrvvt-i-vrvvmz-rf-obshchestvennoye-obsuzhdeniye-21>.

2. Расширение надлобковых вен как проявление варикозной болезни таза: описание клинического случая / А.А. Акулова, В.Л. Сорока, Д.В. Бондарчук и др. // Амбулаторная хирургия. 2023. Т. 20, № 2. С. 54–62. DOI: 10.21518/akh2023-023.
3. Фомина Е.Е., Насруллаев М.Н., Насруллаева А.А. Ультразвуковая диагностика варикозного расширения вен малого таза у женщин с первичной клапанной недостаточностью [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2022. № 3. С. 54–62. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-3-54-62.
4. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*, 2014, vol. 17(2), pp. 141–147.
5. Antignani P.L., Lazarashvili Z., Monedero J.L. et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int. Angiol.*, 2019, vol. 38(4), pp. 265–283. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04237-8.
6. Bookwalter C.A., Vanburen W.M., Neisen M.J., Bjarnason H. Imaging appearance and nonsurgical management of pelvic venous congestion syndrome. *Radiographics*, 2019, vol. 39(2), pp. 596–608. DOI: 10.1148/rg.2019180159.
7. Correa M.P., Bianchini L., Saleh J.N. et al. Pelvic congestion syndrome and embolization of pelvic varicose veins. *J Vasc Bras.*, 2019, vol. 18, e20190061. DOI: 10.1590/1677-5449.190061.
8. Gulleroglu K., Gulleroglu B., Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol*, 2014, vol. 3, pp. 277–281. DOI: 10.5527/wjn.v3.i4.277.
9. Hangge P.T., Gupta N., Khurana A. et al. Degree of left renal vein compression predicts nutcracker syndrome. *J Clin Med.*, 2018, vol. 7(5), p. 107. DOI: 10.3390/jcm7050107.
10. Jurga-Karwacka A., Karwacki G.M., Schoetzau A, et al. A forgotten disease: pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLOS One*. 2019, vol. 14(4), e0213834. DOI: 10.1371/journal.pone.0213834.
11. Kalra M., Glocviczki P. Chapter 22 – Nutcracker Syndrome. In: Atlas of Endovascular Venous Surgery. Elsevier, 2019, pp. 601–618. DOI: 10.1016/B978-0-323-51139-1.00022-X.
12. Kashaf E., Evans E., Patel N. et al. Pelvic venous congestion syndrome: female venous congestive syndromes and endovascular treatment options. *CVIR Endovascular*, 2023, vol. 6(1), p. 25. DOI: 10.1186/s42155-023-00365-y.
13. Kim K.W., Cho J.Y., Kim S.H. et al. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients. *Eur J Radiol.*, 2011, vol. 80(3), pp. 648–654. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.044.
14. Meissner M.H., Khilnani N.M., Labropoulos N. et al. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2021, vol. 9(3), pp. 568–584. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.12.084.
15. Osman A.M., Mordi A., Khattab R. Female pelvic congestion syndrome: how can CT and MRI help in the management decision? *Br J Radiol.*, 2021, vol. 94(1118). DOI: 10.1259/bjr.20200881.
16. Radaideh Q., Patel N.M., Shammas N.W. Iliac vein compression: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2019, vol. 15, pp. 115–122. DOI: 10.2147/VHRM.S203349.
17. Steenbeek M.P., van der Vleuten C.J.M., Schultze Kool L.J., Nieboer T.E. Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2018, vol. 97(7), pp. 776–786. DOI: 10.1111/aogs.13311.

ФОМИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА – доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

ЯХИН АРТУР МИНДИЯРОВИЧ – врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Республиканская клиническая больница; аспирант кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (arthouse-y@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8861-0597>).

ШАВАЛИЕВА АДЕЛЯ РАФАЭЛЕВНА – студентка VI курса лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (adelyash31@cloud.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1790-011X>).

Elena E. FOMINA, Artur M. YAKHIN, Adelya R. SHAVALIEVA

THE ROLE OF CT PHLEBOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PELVIC VARICOSE DISEASE IN WOMEN

Key words: computed tomography, pelvic varicose disease, chronic pelvic pain, ovarian veins.

Diagnosis of pelvic varicose disease remains one of the most difficult tasks in the examination of women with chronic pelvic pain, in pelvic varicose disease they occur in 30% of women. The first diagnostic method is ultrasound examination, which gives the opportunity to determine preliminarily the cause of the disease. The next method is multispiral computed tomography with intravenous contrast, which, if methodologically correct, gives an accurate assessment of the anatomical and topographic features of the pelvic veins. But the lack of standardized examination protocols and methodologies changes the attitude and approach to administering this method, making it insufficiently informative.

The purpose of the study was to improve the CT phlebography protocol in the diagnosis of pelvic varicose disease in women.

Materials and methods. The study included 54 women who were examined at the Republican Clinical Hospital of Kazan in 2022–2024, the average age was 35 ± 15 years. All of them underwent ultrasound and multispiral computed tomography with intravenous contrast of the pelvic veins in certain anatomical zones. The anatomical integrity of the veins making part of the inferior vena cava system, diameters, and levels of venous confluence were evaluated, and arteriovenous conflicts were confirmed or excluded.

Study results. Taking into account the anatomical zones of the revealed pathologies, the patients were divided into four groups: group 1 ($n = 26$) patients with valvular insufficiency; group 2 ($n = 15$) – with aorto-mesenteric compression of the left renal vein, group 3 ($n = 7$) – with compression of the left common iliac vein between the spine and the right common iliac artery, group 4 ($n = 6$) – with aplasia of the inferior vena cava, compression of the left renal vein by an aortic aneurysm, compression of the right ovarian vein by the pancreatic head. The patients of the 1st, 2nd and 3rd groups differed in indices of the left renal vein, aorto-mesenteric angle, and the left common iliac vein. In women of the 4th group, disruption of anatomical integrity of the veins was revealed, i.e. obstructive causes of pelvic varicose disease, which led to an increase in ovarian veins, venous plexuses of the veins in the pelvic organs. The informative value of the CT phlebography method for valvular insufficiency was: sensitivity was 97.55%, specificity was 92.5%; in aorto-mesenteric compression, sensitivity was 91.2%, specificity was 86.9%; in obstructive forms, including against the background of rare causes, sensitivity was 91.7%, specificity was 84.3%.

Conclusions. Multispiral computed tomography with intravenous contrast enables to carry out accurate visual examination of all pelvic veins involved in the main pathohemodynamic links in the development of pelvic venous diseases. To provide complete information, the protocol should contain a description of the anatomical and topographic features of the veins from the inferior vena cava to atypical veins.

References

1. Varikoznoe rasshirenie ven taza i vul'vy u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii. AFR ID: 1_2024 [Varicose veins of the pelvis and vulva in women. Clinical recommendations. AFR ID: 1_2024. Available at: <https://phlebounion.ru/recommendations/proyekt-kr-vrvt-i-vrvv-mz-rf-obshchestvennoye-obsuzhdeniye-21>.
2. Akulova A.A., Soroka V.L., Bondarchuk D.V. et al. Rasshirenie nadlobkovykh ven kak proyavlenie varikoznoi bolezni taza: opisaniye klinicheskogo sluchaya [Dilatation of suprapubic veins as a manifestation of pelvic varicose veins: description of a clinical case]. *Ambulatornaya khirurgiya*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 54–62. DOI: 10.21518/akh2023-023.
3. Fomina E.E., Nasrullaev M.N., Nasrullaeva A.A. Ul'trazvukovaya diagnostika varikoznogo rasshireniya ven malogo taza u zhenshchin s pervichnoi klapanno nedostatochnost'yu [Ultrasound diagnostics of varicose veins of the pelvis in women with primary valvular insufficiency]. *Acta medica Eurasica*, 2022, no. 3, pp. 54–62. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-3-54-62.
4. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*, 2014, vol. 17(2), pp. 141–147.
5. Antignani P.L., Lazarashvili Z., Monedero J.L. et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int. Angiol.*, 2019, vol. 38(4), pp. 265–283. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04237-8.
6. Bookwalter C.A., Vanburen W.M., Neisen M.J., Bjarnason H. Imaging appearance and nonsurgical management of pelvic venous congestion syndrome. *Radiographics*, 2019, vol. 39(2), pp. 596–608. DOI: 10.1148/rg.2019180159.

7. Correa M.P., Bianchini L., Saleh J.N. et al. Pelvic congestion syndrome and embolization of pelvic varicose veins. *J Vasc Bras.*, 2019, vol. 18, e20190061. DOI: 10.1590/1677-5449.190061.
8. Gulleroglu K., Gulleroglu B., Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol*, 2014, vol. 3, pp. 277–281. DOI: 10.5527/wjn.v3.i4.277.
9. Hangge P.T., Gupta N., Khurana A. et al. Degree of left renal vein compression predicts nutcracker syndrome. *J Clin Med.*, 2018, vol. 7(5), p. 107. DOI: 10.3390/jcm7050107.
10. Jurga-Karwacka A., Karwacki G.M., Schoetzau A, et al. A forgotten disease: pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLOS One*. 2019, vol. 14(4), e0213834. DOI: 10.1371/journal.pone.0213834.
11. Kalra M., Glociczki P. Chapter 22 – Nutcracker Syndrome. In: Atlas of Endovascular Venous Surgery. Elsevier, 2019, pp. 601–618. DOI: 10.1016/B978-0-323-51139-1.00022-X.
12. Kashef E., Evans E., Patel N. et al. Pelvic venous congestion syndrome: female venous congestive syndromes and endovascular treatment options. *CVIR Endovascular*, 2023, vol. 6(1), p. 25. DOI: 10.1186/s42155-023-00365-y.
13. Kim K.W., Cho J.Y., Kim S.H. et al. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients. *Eur J Radiol.*, 2011, vol. 80(3), pp. 648–654. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.044.
14. Meissner M.H., Khilnani N.M., Labropoulos N. et al. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2021, vol. 9 (3), pp. 568-584. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.12.084.
15. Osman A.M., Mordi A, Khattab R. Female pelvic congestion syndrome: how can CT and MRI help in the management decision? *Br J Radiol.*, 2021, vol. 94(1118). DOI: 10.1259/bjr.20200881.
16. Radaideh Q., Patel N.M., Shammas N.W. Iliac vein compression: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2019, vol. 15, pp. 115-122. DOI: 10.2147/VHRM.S203349.
17. Steenbeek M.P., van der Vleuten C.J.M., Schultze Kool L.J., Nieboer T.E. Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2018, vol. 97(7), pp. 776–786. DOI: 10.1111/aogs.13311.

ELENA E. FOMINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

ARTUR M. YAKHIN – Radiologist, Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging, Republican Clinical Hospital; Post-Graduate Student, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (arhouse-y@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8861-0597>).

ADELA R. SHAVALIEVA – 6th year Student, Medical Faculty, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (adelyash31@cloud.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1790-011X>).

Формат цитирования: Фомина Е.Е., Яхин А.М., Шавалиева А.Р. Роль КТ-флебографии в диагностике варикозной болезни таза у женщин [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 42–49. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-42-49.

И.М. ДАНИЛОВА, С.И. ПАВЛОВА, В.Б. ХОБРАКОВА

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ЦИКЛОФOSФАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ИММУНОСУПРЕССИИ

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, иммуносупрессия, токсичность, циклофосфамид, фармакология, онкология, цитостатики, противоопухолевые лекарственные препараты.

Тритерпеноид глицирризиновая кислота, входящий в состав экстракта корня солодки, обладает широким спектром биологических эффектов. Ранее было выявлено, что экстракт за счет глицирризиновой кислоты повышает выживаемость животных на фоне циклофосфамид-индуцированного токсикоза. Поскольку цитостатики вызывают большой спектр побочных эффектов, в том числе выраженное угнетение иммунной системы, представляет интерес дальнейшее исследование влияния глицирризиновой кислоты на иммунитет.

Цель исследования – оценка влияния глицирризиновой кислоты на иммунный ответ *in vitro* и на экспериментальных животных на фоне введения циклофосфамида.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось *in vitro* на культуре спленоцитов мышей, а также на моделях циклофосфамид-индуцированной токсичности и иммуносупрессии при использовании циклофосфамида в дозе 450 мг/кг и 250 мг/кг. Оценивалась выживаемость животных, морфологическая картина спленоцитов, содержание кислой фосфатазы, состояние клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарная активность.

Результаты исследования. Глицирризиновая кислота не ингибировала пролиферацию митоген активированных лимфоцитов. Установлено, что введение глицирризиновой кислоты улучшает морфологическую картину селезенки за счет увеличения размеров лимфоидных фолликулов и уменьшения очагов некроза на фоне циклофосфамид-индуцированного токсикоза, снижает количество кислой фосфатазы. На фоне циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии введение глицирризиновой кислоты увеличивает индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа, повышает количество антителообразующих клеток по сравнению с контролем, улучшает фагоцитарную активность.

Выводы. Глицирризиновая кислота улучшает показатели иммунного ответа как *in vitro*, так и при моделировании иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом, у лабораторных животных. Глицирризиновая кислота улучшает морфологическую картину селезенки, а также усиливает клеточный, гуморальный иммунитет, фагоцитарный ответ на фоне введения циклофосфамида.

Введение. Глицирризиновая кислота (ГК) – тритерпеновый гликозид корня солодки амфифильной структуры, гидрофильная часть которого представляет собой остаток глюконовой кислоты, гидрофобная – остаток глицирретовой кислоты. ГК обладает широким спектром биологических эффектов: антимикробным [15, 20], противовоспалительным [22], антиоксидантным [19], гепатопротекторным [14], кроме того, сообщается о перспективах использования ГК в качестве компонента систем доставки лекарств [23]. Особого внимания заслуживают противоопухолевые [16, 25], иммуномодулирующие свойства [22], а также возможность использования ГК для снижения токсичности противоопухолевых цитотоксических химиотерапевтических средств [18, 28].

Одним из широко применяемых противоопухолевых химиопрепаратов является алкилирующий цитостатик циклофосфамид (ЦФ), который также используют в качестве иммуносупрессанта в лечении аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии [12]. К сожалению, из-за неизбирательности действия ЦФ может вызвать нежелательные реакции со стороны кроветворения, сердечно-сосудистой, выделительной систем, печени [8], что лимитирует применение данного цитостатика у некоторых групп пациентов.

ГК как основной компонент (до 25%) экстракта корня солодки (ЭКС) может обуславливать некоторые свойства экстракта. Например, как ЭКС, так и ГК повышают выживаемость экспериментальных мышей на фоне введения токсических доз ЦФ [4]. Вкупе с описанными в научной литературе антиоксидескими эффектами в других экспериментальных моделях, а также иммуномодулирующими свойствами [18, 22, 28] ГК можно рассматривать как потенциальное средство для сопроводительной терапии в онкологии. При этом актуальным является не только исследование по прямому снижению токсичности цитостатиков, но и изучение механизмов и эффектов ГК при иммуносупрессии, вызванной противоопухолевыми химиотерапевтическими средствами, а также воздействие ГК на иммунную систему в целом.

Цель исследования – оценка иммуномодулирующих свойств ГК *in vitro* и в моделях ЦФ-индуцированной токсичности и иммуносупрессии.

Материалы и методы исследования. ГК (Sigma) в модели культуры клеток *in vitro* использовали в диапазоне концентраций 0,2–200 мкг/мл. В моделях *in vivo* в качестве источника ГК использовали глицирризинат натрия (Глицирам, Россия), который экспериментальным животным вводили перорально, через желудочный зонд в объеме 0,1 мл, для растворения препарата использовалась очищенная вода. ЦФ (Циклофосфан, Россия) вводился внутривенно, в качестве растворителя применялась вода для инъекций. Приготовление препаратов осуществлялось *ex tempore* в стерильных условиях ламинарного бокса.

Оценка пролиферации активированных лимфоцитов производилась в МТТ-тесте. МТТ-тест основан на ферментном восстановлении митохондриальными дегидрогеназами неокрашенной водорастворимой соли 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) с образованием нерастворимых голубых кристаллов формазана [5]. Для этого спленоциты белых беспородных мышей выделялись из селезенки методом щадящей гомогенизации в среде для культивирования клеток RPMI1640. Удаление эритроцитарной фракции производили с помощью осмотического лизиса раствором Бройля (0,84% раствор NH_4Cl , 10 мМ Хепес-буфера, несколько кристаллов фенолового красного). Клетки культивировали в среде RPMI1640 с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки и антибактериальных препаратов (100 ЕД/мл пенициллина и 100 ЕД/мл стрептомицина), используя 96-луночные круглодонные планшеты для культур клеток (Corning Costar), в концентрации 10^6 клеток на лунку (5×10^6 на 1 мл, 200 мкл на лунку). Для активации лимфоцитов использовали оптимальные концентрации митогенов: 10 мкг/мл липополисахарида (ЛПС, ПанЭко, Россия) для В-лимфоцитов и 15 мкг/мл конканавалина А (КонА, ПанЭко, Россия) для Т-лимфоцитов. Клетки культивировали 24 ч в присутствии митогенов, затем вносили ГК в конечной концентрации 0,2–200 мкг/мл и инкубировали в течение 48 ч. За 4 ч до окончания инкубации вносили 20 мкл 0,5%-ного раствора МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) (ПанЭко, Россия) в каждую лунку. После замены среды в лунках на 100 мкл диметилсульфоксида, который растворяет образовавшийся в результате реакции формазан, измеряли

оптическую плотность при длине волны 492 нм на планшетном спектрофотометре (Immunochem 2100, США).

Исследования в моделях *in vivo* проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 160–176 г, мышах-самцах линии F1 (СВА×С57В1/6) массой 18–20 г, содержащихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. Подопытным животным вводилась ГК в дозе 20 мг/кг 1 раз в сутки, ЦФ – в дозе 250–450 мг/кг в зависимости от модели исследования (токсичность или иммуносупрессия) однократно внутрибрюшинно. Контрольные группы получали соответствующие объемы растворителя.

Моделирование острого токсикоза осуществлялось путем однократного введения белым беспородным крысам ЦФ в дозе 450 мг/кг внутрибрюшинно [7]. Животные были разделены на четыре группы:

- 1) группа отрицательного контроля – животные, получавшие в течение 7 дней очищенную воду;
- 2) контрольная группа – группа «ЦФ» – животные, получившие однократное внутрибрюшинное введение летальной дозы ЦФ;
- 3) опытная группа № 1 – группа «ГК+ЦФ» – животные, получавшие в течение 7 дней ГК, а затем однократное внутрибрюшинное введение летальной дозы ЦФ;
- 4) опытная группа № 2 – группа «ГК» – животные, получавшие ГК в течение 7 дней.

В ходе эксперимента оценивалась средняя продолжительность жизни животных в разных группах. В первые сутки через 6–12 ч после введения летальной дозы ЦФ животных выводили из эксперимента и забирали селезенку для общегистологических и люминесцентно-гистохимических методов исследования.

Для общегистологических исследований селезенку после фиксации и обезвоживания заливали в парафин. На микротоме готовили срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином по общепринятой методике. Исследование окрашенных препаратов селезенки производилось с помощью светового микроскопа «Микмед-5» при увеличении $\times 10$ и $\times 40$.

Люминесцентно-гистохимическое исследование включало в себя определение активности кислой фосфатазы по методу Burstone (1962) [10]. Для этого из замороженной селезенки готовились криостатные срезы толщиной 10 мкм. Далее определяли активность кислой фосфатазы при помощи реакции одновременного азосочетания с нафтол AS-VI фосфатом и прочным синим ВВ. Полученные препараты исследовались на микроскопе «Микмед-2» с дополнительной насадкой ФМЭЛ-1 с ФЭУ-79 и выходным напряжением 1200 В. Использовался светофильтр с длиной волны 620 нм. Регистрацию светопропускания осуществляли цифровым вольтметром Щ4300. Результат светопропускания выражали в единицах оптической плотности (ED).

Иммуносупрессию моделировали на мышах линии F1 (СВА×С57В1/6) путем однократного внутрибрюшинного введения токсичной нелетальной дозы ЦФ в дозе 250 мг/кг. Животные были разделены на четыре группы:

- 1) группа отрицательного контроля – животные, получавшие в течение 14 дней очищенную воду;
- 2) контрольная группа – группа «ЦФ+H₂O» – животные, получавшие однократное внутрибрюшинное введение ЦФ и далее очищенную воду в течение 14 дней;
- 3) опытная группа № 1 – группа «ЦФ+ГК» – животные, получавшие однократное внутрибрюшинное введение ЦФ и далее ГК в течение 14 дней;
- 4) опытная группа № 2 – группа «ГК» – животные, получавшие в течение 14 дней ГК.

В данной модели оценивали состояние клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов. Исследования проводились на 16-й день эксперимента.

Для оценки клеточного иммунитета (реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)) [5] производили иммунизацию мышей линии F1 (СВА×С57В1/6) внутрибрюшинным введением 0,1%-ной взвеси эритроцитов барана (антиген) в физиологическом растворе. Разрешающую инъекцию антигена (50 мкл 50%-ной взвеси эритроцитов барана) вводили на 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки («исследуемая лапа»). В контралатеральную лапку вводили 50 мкл стерильного физиологического раствора («контрольная лапа»). Оценка реакции ГЗТ проводилась через 24 ч путем сравнения масс исследуемой и контрольной лап. Индекс реакции ГЗТ (ИР ГЗТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИР ГЗТ} = \left(\frac{M_{\text{оп}} - M_{\text{к}}}{M_{\text{к}}} \right) \cdot 100\%,$$

где $M_{\text{оп}}$ – масса исследуемой лапы; $M_{\text{к}}$ – масса контрольной лапы.

Гуморальный иммунитет оценивали путем подсчета количества антителообразующих клеток (АОК) по методу локального гемолиза по A.J. Cunningham [11]. Метод основан на способности антиэритроцитарных антител, которые секретируются АОК иммунизированных животных, лизировать эритроциты барана в присутствии комплемента. При этом в месте расположения АОК, если они находятся в монослое эритроцитов, формируются зоны локального гемолиза (бляшки). В ходе исследования производили внутрибрюшинную иммунизацию мышей линии F1 (СВА×С57В1/6) взвесью эритроцитов барана в дозе 2×10^8 клеток на мыш. На 5-е сутки после иммунизации готовили смесь из равных объемов суспензии лимфоидных клеток (гомогенизированная селезенка в 5 мл раствора Хенкса), эритроцитов барана (10%) и комплемента (1:5). В камеры из двух предметных стекол, соединенных между собой по краям парафином, вводили смесь и помещали камеры в термостат при температуре 37°C на 1 час. Далее подсчитывали количество зон гемолиза с помощью лупы по всей камере. Для определения абсолютного количества АОК на селезенку использовали формулу:

$$\text{Число АОК на селезенку} = \frac{n \cdot a \cdot b \cdot c}{V},$$

где n – число зон гемолиза; a – объем лимфоидных клеток в смеси «лимфоциты – эритроциты барана – комплемент»; b – объем суспензии; c – степень разведения лимфоцитов; V – объем камеры.

Для оценки фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов [5] мышам линии F1 (СВА×С57В1/6) вводилась 0,5% суспензия коллоидной туши в объеме 2 мл внутрибрюшинно. Далее производились промывание брюшной полости изотоническим раствором и получение клеток перитонеального экссудата. Клетки отмывали повторным центрифугированием в изотоническом растворе, лизировали осадок клеток перитонеального экссудата дистиллированной водой. Измеряли оптическую плотность лизата клеток перитонеального экссудата при длине волны 620 нм на спектрофотометре «СЕСИЛ-2011», результат (фагоцитарный индекс) выражали в единицах оптической плотности (ED).

Статистическая обработка результатов экспериментов проводилась с помощью пакета анализа данных программного обеспечения «Microsoft Excel». Все данные подчинялись нормальному распределению. Подсчитывали среднюю арифметическую (M) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Для сравнения групп использовали t -критерий Стьюдента, различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Влияние глицирризиновой кислоты на пролиферацию активированных лимфоцитов *in vitro*. ГК в концентрации 0,2–200 мкг/мл не подавляла пролиферацию ЛПС-активированных лимфоцитов, при этом прослеживалась стимуляция пролиферации Кона-активированных спленоцитов в дозе 20–200 мкг/мл на 12% и 35% соответственно (рис. 1).

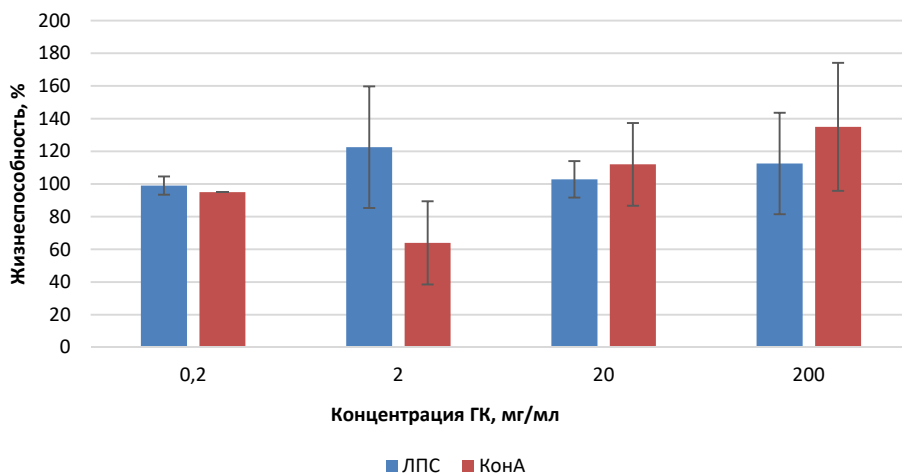


Рис. 1. Влияние глицирризиновой кислоты на ЛПС и Кона-активированные спленоциты мышей

Глицирризиновая кислота в модели острой токсичности, вызванной циклофосфамидом. При наблюдении за животными не наблюдалось летальных исходов в группах отрицательного контроля и «ГК». В модели ЦФ-индуцированного токсикоза наблюдалась 100% летальность экспериментальных крыс в группах «ЦФ», «ГК+ЦФ», получивших однократное внутрибрюшинное введение ЦФ в дозе 450 мг/кг. Средняя продолжительность жизни животных в группе «ЦФ» составила $2,2 \pm 0,6$ сут, в группе «ГК+ЦФ» – $2,0 \pm 0,3$ сут.

Общегистологическое исследование селезенки. Морфологическое исследование селезенки крыс группы отрицательного контроля показало типичную гистологическую картину с четким разделением на красную и белую пульпу (рис. 2, а). Белая пульпа состояла из лимфоидных фолликулов, содержащих Т и В зоны. Герминативные центры фолликул умеренно выражены, маргинальная зона средней толщины и нечеткая.

В группе «ЦФ» гистологическая картина была по типу «опустошения органа»: нечеткое деление на красную и белую пульпу (рис. 2, б). Красная пульпа была представлена ретикулярной стромой. Фолликулы выявлялись с трудом, были очень мелкие, отсутствовало деление на Т и В зоны. В центральных и периферических отделах фолликул наблюдались зоны некроза с глыбками ядерного хроматина. Предварительное введение ГК (группа «ГК+ЦФ») (рис. 2, в) улучшало гистологическую картину за счет отсутствия некротических очагов, остальные морфологические особенности были аналогичны таковым в группе «ЦФ». При этом в группе «ГК» (рис. 2, г) также наблюдались особенности в виде очень крупных фолликул с разделением на Т и В зоны, крупных герминативных центров,

расширенной мантийной зоны по сравнению с таковыми в группе отрицательного контроля.

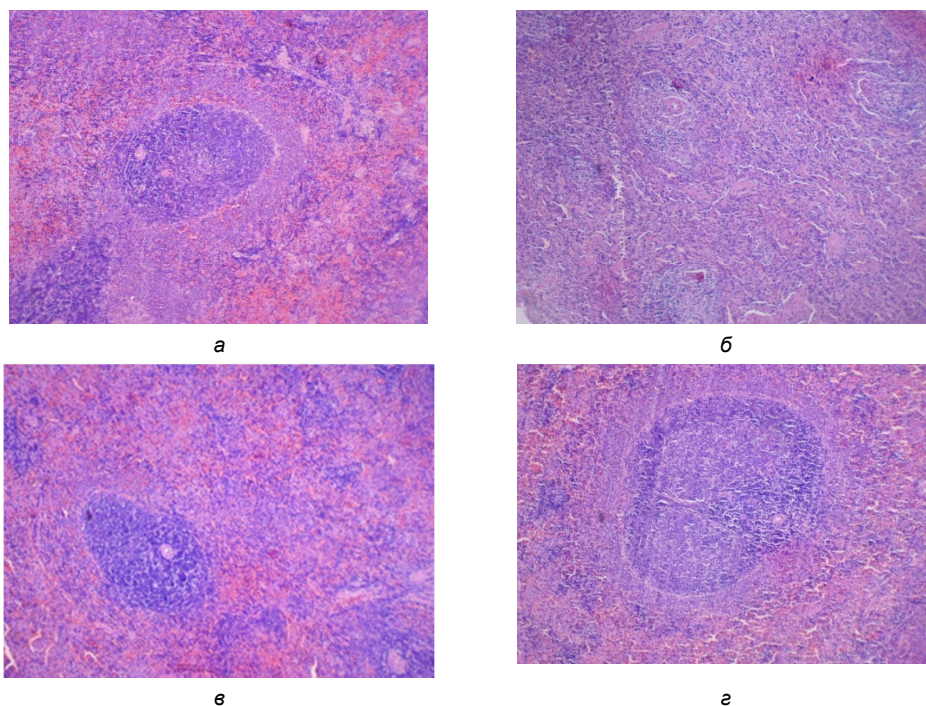


Рис. 2. Морфологическое строение селезенки белых беспородных крыс в модели острой токсичности, вызванной циклофосфамидом, окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 40$: а – группа отрицательного контроля; б – контрольная группа («ЦФ»); в – опытная группа № 1 («ГК+ЦФ»); г – опытная группа № 2 («ГК»).

Люминесцентно-гистохимическое исследование селезенки. Определение кислой фосфатазы (КФ) селезенки крыс (рис. 3) показало интенсивное распределение фермента в группе отрицательного контроля в красной пульпе и слабую активность – в единичных клетках центров фолликулов, маргинальной зоне. В группе «ЦФ» наблюдалось пылевидное распределение КФ в центрах фолликулов и в единичных клетках, нечеткие контуры фолликулов. В группе «ГК+ЦФ» прослеживалась промежуточная картина между показателями группы отрицательного контроля и группы «ЦФ». В группе «ГК» наблюдались четкие контуры фолликулов, более четкая маргинальная зона (полоса береговых клеток) по сравнению с аналогичными показателями в группе отрицательного контроля.

Активность КФ (табл. 1) селезенки экспериментальных крыс достоверно не отличалась в группах отрицательного контроля и «ГК». Наблюдалось повышение активности фермента у группы «ЦФ» как в периферических, так и в центральных отделах фолликула на 36% и 15% соответственно по сравнению с аналогичными показателями в группе отрицательного контроля. У группы «ГК+ЦФ» активность КФ не изменялась относительно таковой в группе отрицательного контроля в центральной части фолликула и повышалась на 23,5% в периферическом отделе.

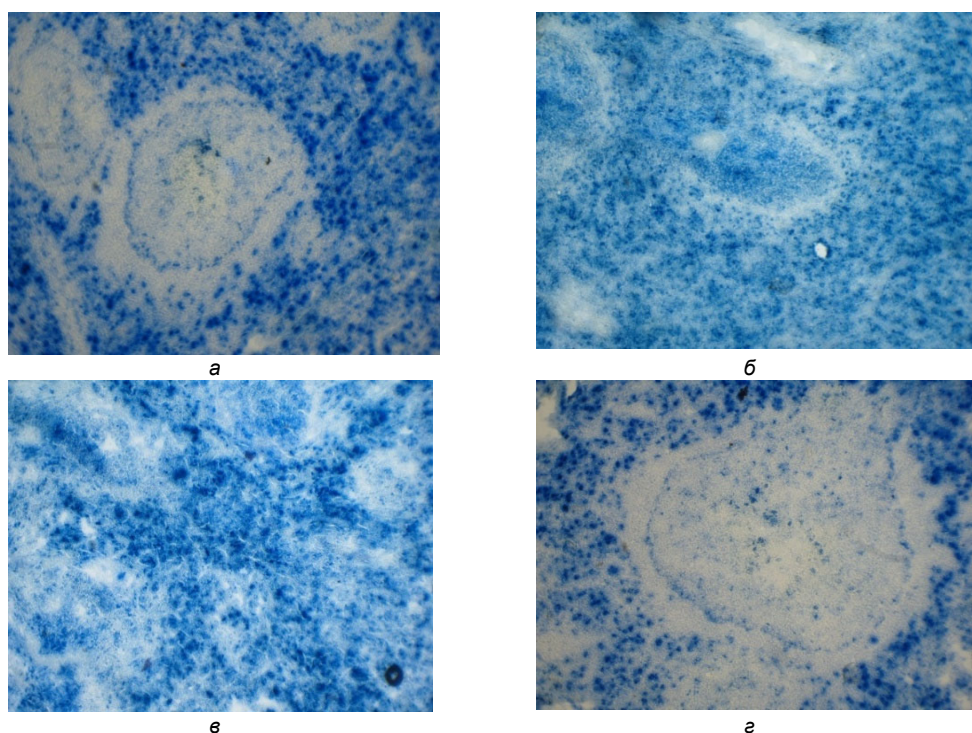


Рис. 3. Определение активности кислой фосфатазы селезенки белых беспородных крыс в модели острой токсичности, вызванной циклофосфамидом, по методу Burstone:
 а – группа отрицательного контроля; б – контрольная группа («ЦФ»); в – опытная группа № 1 («ГК+ЦФ»); г – опытная группа № 2 («ГК»).

Таблица 1

Влияние глицирризиновой кислоты на активность кислой фосфатазы селезенки крыс в модели острой токсичности, вызванной циклофосфамидом

Экспериментальные группы	Активность кислой фосфатазы селезенки, ED	
	в периферической части фолликула	в центральной части фолликула
Отрицательного контроля, $n = 10$	20,8±3,2	45,2±5,8
«ЦФ», $n = 10$	28,3±5,3*	52,1±7,3*
«ГК+ЦФ», $n = 10$	25,7±4,9*	46,1±6,4*
«ГК», $n = 10$	22,5±4,1*	42,6±6,0*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в группе отрицательного контроля.

Глицирризиновая кислота в модели циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии. Оценка ГЗТ. При измерении массы опытной и контрольной лапок мышей и дальнейшем подсчете ИР ГЗТ наблюдалось усиление индекса на фоне применения ГК в условиях иммуносупрессии, вызванной ЦФ (табл. 2). ЦФ-индуцированная иммуносупрессия приводила к снижению ИР ГЗТ на 32% по сравнению с аналогичным показателем в группе отрицательного контроля. При этом введение ГК у мышей группы «ЦФ+ГК» приводило к повышению ИР ГЗТ на 70% (в 1,7 раза) по сравнению с аналогом в группе «ЦФ+H₂O». В группе «ГК» не наблюдалось значимого увеличения ИР ГЗТ по сравнению с данными в группе отрицательного контроля.

Таблица 2

**Влияние глицирризиновой кислоты
на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа
в модели иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом**

Экспериментальные группы	ИР ГЗТ, %
Отрицательного контроля, $n = 10$	36,40±2,27
«ЦФ+Н ₂ О», $n = 10$	24,70±1,78*
«ЦФ+ГК», $n = 10$	42,04±3,02**
«ГК», $n = 10$	43,60±2,86

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в группе отрицательного контроля; ** – по сравнению с данными в группе «ЦФ+Н₂О».

Глицирризиновая кислота и антителообразование. ГК повышает число АОК при циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии (табл. 3). У группы «ЦФ+Н₂О» при введении циклофосфамида происходило снижение абсолютного числа АОК на 37% и числа АОК на 10⁶ спленоцитов на 31% по сравнению с показателями группы отрицательного контроля. В группе «ЦФ+ГК» повысилось абсолютное число АОК на 38% и число АОК на 10⁶ спленоцитов на 58% по сравнению с аналогичными показателями группы «ЦФ+Н₂О». В группе «ГК» не отмечали существенного увеличения абсолютного и относительного числа АОК по сравнению с данными в группе отрицательного контроля.

Таблица 3

**Влияние глицирризиновой кислоты на антителообразование
в модели иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом**

Экспериментальные группы	Количество антителообразующих клеток	
	на селезенку	на 10 ⁶ спленоцитов
Отрицательного контроля, $n = 10$	45 938±2873	219±16,3
«ЦФ+Н ₂ О», $n = 10$	28 941±1954*	151±10,2*
«ЦФ+ГК», $n = 10$	39 846±2169**	238±18,7**
«ГК», $n = 10$	57 423±3825	257±15,6

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в группе отрицательного контроля; ** – по сравнению с данными в группе «ЦФ+Н₂О».

Глицирризиновая кислота и фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов. В модели иммуносупрессии, вызванной ЦФ, при измерении оптической плотности лизата клеток перитонеального экссудата наблюдалось снижение фагоцитарного индекса на 41% по сравнению с таковым в группе отрицательного контроля (табл. 4). При этом введение ГК у группы «ЦФ+ГК» приводило к увеличению фагоцитарного индекса в 1,6 раза (на 62%) по сравнению с таковым в группе «ЦФ+Н₂О». Оптическая плотность лизата клеток у группы «ГК» значительно не изменялась по сравнению с аналогом в группе животных, получавших очищенную воду.

Таблица 4

Влияние глицирризиновой кислоты на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в модели иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом

Экспериментальные группы	Фагоцитарный индекс, ED
Отрицательного контроля, $n = 10$	0,37±0,02
«ЦФ+Н ₂ О», $n = 10$	0,22±0,02*
«ЦФ+ГК», $n = 10$	0,35±0,02**
«ГК», $n = 10$	0,41±0,02

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в группе отрицательного контроля; ** – по сравнению с данными в группе «ЦФ+Н₂О».

Обсуждение. Использование противоопухолевых химиотерапевтических средств сопряжено с различными рисками нежелательных реакций. Проблема вторичной иммуносупрессии при терапии цитостатиками особенно актуальна при длительном лечении и/или использовании больших доз. В данной публикации исследуются возможности коррекции ЦФ-индуцированной иммуносупрессии тритерпеновым гликозидом корня солодки ГК, содержание которого может достигать 25% [1]. Фармакопейные препараты корней солодки содержат не только ГК, но и ряд других биологически активных веществ. Так, например, продемонстрировано, что ЭКС повышает выживаемость экспериментальных мышей подобно ГК [4], но обладает прямыми антипролиферативными свойствами за счет входящих в его состав флавоноидов [2, 3, 6]. При этом сведений о влиянии ГК на иммунный ответ недостаточно. Поэтому представляет интерес дальнейшее исследование эффектов ГК, в частности иммуномодулирующих свойств данного гликозида.

В настоящем исследовании первоначально оценивали прямое влияние ГК на пролиферацию митоген-активированных лимфоцитов в модели *in vitro*. К спленоцитам добавляли митогены: Т-лимфоциты активировали КонА, В-лимфоциты – ЛПС. ГК добавляли через 24 ч к уже активированным лимфоцитам. ГК значимо не ингибировала пролиферацию лимфоцитов, активированных ЛПС, наоборот, прослеживалась некоторая тенденция к стимуляции КонА-активированных лимфоцитов на 12% и 35% в концентрациях 20 и 200 мкг/мл соответственно.

На следующем этапе исследовали эффекты ГК на моделях ЦФ-индуцированной иммуносупрессии у экспериментальных животных (мышях и крысах) с использованием летальных (450 мг/кг) и нелетальных (250 мг/кг) доз цитостатика.

В модели с использованием ЦФ в дозе 450 мг/кг исследовали морфологию селезенки, которая изменялась даже при введении ГК без ЦФ. При сравнении показателей экспериментальных и интактных мышей на фоне введения ГК без ЦФ отмечались крупные фолликулы и герминативные центры, ЦФ-индуцированная токсичность характеризовалась картиной с мелкими фолликулами с плохо дифференцирующимися Т и В зонами (рис. 2). Кроме того, введение ЦФ вызывало появление очагов некроза и замену красной пульпы ретикулярной стромой, при этом у мышей, получавших ГК в течение 7 дней до введения ЦФ, очаги некроза не были явными. В научной литературе описано, что и другие модели токсикоза вызывают подобные изменения фолликулярного аппарата селезенки. Например, на фоне введения гербицида атразина А.М. Morgan et al. [21] отмечают сильное истощение лимфоидных фолликулов в белой пульпе селезенки, а ГК приводила к значительно меньшему истощению фолликулов, что коррелировало с уменьшением апоптоза спленоцитов. Следует отметить, что в этом исследовании ГК вводили внутривенно, тогда как в нашем опыте экспериментальные животные получали ГК перорально.

В научной литературе есть сведения об эффективности ГК в моделях токсичности, индуцированной не только гербицидом атразином, но и цитостатиками: паклитакселом [18], блеомицином [28] как при внутривенном введении ГК [18, 21], так и при пероральном [5, 28]. На наш взгляд, при различных путях введения механизмы антитоксического эффекта могут различаться. Так, при пероральном введении ГК метаболизируется как в печени, так и в кишечном тракте с участием микрофлоры, образуя 18-β-глицирретовую кислоту (ГТ) и 18-β-глицирретин-3-О-β-D-глюкуронид, а при внутривенном введении препарата метаболизм

происходит в меньшей степени [17, 26]. Метаболиты могут обладать отличающимися от самой ГК эффектами: например, ГТ в больших концентрациях может обладать проапоптогенным эффектом в отношении лимфоцитов за счет ингибирования фермента 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы и повышения концентрации эндогенного кортикостерона [13].

В условиях стресса при различных токсических воздействиях в селезенке повышается уровень фермента КФ, который локализуется преимущественно в макрофагальных лизосомах [27]. В нашем исследовании ЦФ-индуцированный токсикоз сопровождался повышением уровня КФ по сравнению с таковыми значениями в интактной селезенке (см. табл. 1). Введение ГК экспериментальным животным снижало уровень КФ, что, по-видимому, объясняется снижением количества очагов некроза.

Экспериментальные животные, которым вводили 250 мг/кг ЦФ, характеризовались подавлением иммунитета: уменьшалась выраженность реакции ГЗТ, снижалось количество АОК как в абсолютных числах, так и на 10^6 спленоцитов, падала фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов. ГК корректировала подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета. У животных, получавших курс перорального введения ГК после ЦФ, ИР ГЗТ увеличился на 70%, при этом наблюдалась небольшая тенденция к усилению отека лапки экспериментальных мышей, что может быть связано с минералокортикоидной активностью ГТ [9]. Кроме того, ГК способствовала повышению количества АОК на 38% (абсолютные числа) и 58% (число на 10^6 спленоцитов), фагоцитарного индекса – на 62%. В научной литературе описаны некоторые механизмы иммуностимулирующего действия ГК. В частности, ГК влияла на дендритные клетки, способствуя дифференцировке Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа Th1 [22], стимулировала интерферон- γ *in vitro* мононуклеарными клетками периферической крови [24].

При введении ГК интактным животным не наблюдалось значимого изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также функциональной активности макрофагов. ГК проявляет иммуномодулирующее действие только в условиях иммунодефицита и не оказывает существенного влияния на иммунитет интактных животных.

Таким образом, ГК обладает иммуномодулирующими свойствами на фоне различных режимов введения токсических доз ЦФ. Это позволяет рассматривать ГК в качестве перспективного средства для дальнейшего углубленного изучения для использования в качестве сопроводительной терапии в онкологии.

Выводы. 1. ГК не ингибирует пролиферацию митоген активированных лимфоцитов *in vitro*. При введении ГК в течение 7 дней лабораторным мышам в селезенке наблюдается увеличение размеров лимфоидных фолликулов по сравнению с таковыми в интактной группе.

2. Предварительное введение ГК мышам, подвергающимся ЦФ-индуцированному токсикозу, уменьшает количество очагов некроза и КФ в селезенке.

3. Введение ГК лабораторным животным, подвергшимся ЦФ-индуцированной иммуносупрессии, улучшает показатели клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарный ответ.

Литература

1. Муравьев И.А., Пономарев В.Д. Современное состояние исследований глицирризиновой и глицирретовой кислот и их производных // Вопросы изучения и использования солодки в СССР: сб. науч. тр. М.: Наука, 1966. С. 118–122.

2. Павлова С.И., Андреева Н.А., Хобракова В.Б. Цитотоксичность изоликвиригенина по отношению к клеткам опухолевого и неопухолевого происхождения // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2019. № 1(23). С. 53–62.
3. Павлова С.И. Иммуносупрессивные и противоопухолевые фармакодинамические эффекты флавоноидов корней солодки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 236 с.
4. Павлова С.И. Использование экстракта корня солодки для повышения эффективности терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2005. 106 с.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
6. Флавоноиды корня солодки подавляют индуцированную *in vitro* и *in vivo* пролиферацию лимфоцитов / Павлова С.И., Гладков И.В., Кягова А.А. и др. // Российский иммунологический журнал. 2007. Т. 1, № 3-4(10). С. 279–282.
7. Шефер Т.В., Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л. Влияние сока подорожника на проявления и исход острой интоксикации циклофосфаном у крыс // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2015. № 3(55). С. 61–63.
8. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, vol. 78(4), pp. 661–671. DOI: 10.1007/s00280-016-3152-1.
9. Armanini D., Scali M., Zennaro M.C. et al. The pathogenesis of pseudohyperaldosteronism from carbenoxolone. *J. Endocrinol. Invest.*, 1989, vol. 12(5), pp. 337–341. DOI: 10.1007/BF03350002.
10. Burstone M.S. New histochemical techniques for the demonstration of tissue oxidase (cytochrome oxidase). *J Histochem Cytochem*, 1959, vol. 7(2), pp. 112–122. DOI: 10.1177/7.2.112.
11. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature*, 1965, vol. 207(5001), pp. 1106–1107. DOI: 10.1038/2071106a0.
12. Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, vol. 6(11), pp. 638–647. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.
13. Horigome H., Homma M., Hirano T. et al. Glycyrrhetic acid induced apoptosis in murine splenocytes. *Biol Pharm Bull*, 2001, vol. 24(1), pp. 54–58. DOI: 10.1248/bpb.24.54.
14. Jian-yuan Li, Hong-yan Cao, Ping Liu et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. *BioMed Research International*, 2014, ID 872139. DOI: 10.1155/2014/872139.
15. Jiawei Z., Tao M., Yuanyuan W. et al. A Review of the Antiviral Activities of Glycyrrhizic Acid, Glycyrrhetic Acid and Glycyrrhetic Acid Monoglucuronide. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, vol. 16(5), 641. DOI: 10.3390/ph16050641.
16. Juin S.K., Ghosh S., Majumdar S. Glycyrrhizic acid facilitates anti-tumor immunity by attenuating Tregs and MDSCs: An immunotherapeutic approach. *Int Immunopharmacol*, 2020, vol. 88, ID 106932. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106932.
17. Kim D.H., Hong S.W., Kim B.T. et al. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Arch Pharm Res*, 2000, vol. 23(2), pp. 172–177. DOI: 10.1007/BF02975509.
18. Klein I., Isensee J., Wiesen M.H.J. et al. Glycyrrhizic Acid Prevents Paclitaxel-Induced Neuropathy via Inhibition of OATP-Mediated Neuronal Uptake. *Cells*, 2023, vol. 12(9), 1249. DOI: 10.3390/cells12091249.
19. Lee Jia Ming, Adeline Chia Yoke Yin Therapeutic effects of glycyrrhizic acid. *Nat Prod Commun*, 2013, vol. 8(3), pp. 415–418.
20. Mohammed E.A.H., Peng Y., Wang Z. et al. Synthesis, Antiviral, and Antibacterial Activity of the Glycyrrhizic Acid and Glycyrrhetic Acid Derivatives. *Russ J Bioorg Chem*, 2022, vol. 48(5), pp. 906–918. DOI: 10.1134/S1068162022050132.
21. Morgan A.M., Ibrahim M.A., Hussien A.M. Glycyrrhizic acid modulates the atrazine-induced apoptosis in rabbit spleen. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, vol. 26(34), pp. 34924–34930. DOI: 10.1007/s11356-019-06604-x.
22. Seidu A.R. Exploring the Pivotal Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potentials of Glycyrrhizic and Glycyrrhetic Acids. *Mediators of Inflammation*, 2021, ID 6699560. DOI: 10.1155/2021/6699560.
23. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm*, 2019, vol. 559, pp. 271–279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
24. Seokwon Shin, Hyeong Won Kim, Mi-Kyeong Ko et al. Inactivated vaccine with glycyrrhizic acid adjuvant elicits potent innate and adaptive immune responses against foot-and-mouth disease. *Front Microbiol*, 2023, vol. 14, ID 1289065. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1289065.

25. Si-Qi He, Meng Gao, Yun-Feng Fu et al. Glycyrrhizic acid inhibits leukemia cell growth and migration via blocking AKT/mTOR/STAT3 signaling. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, vol. 8(5), pp. 5175–5181.

26. Takeda S., Ono H., Wakui Y. et al. Determination of glycyrrhetic acid in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr*, 1990, vol. 530(2), pp. 447–451. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)82348-8.

27. Yang He, Erlong Wang, Kaiyu Wang et al. Morphology of the Spleen in *Oreochromis niloticus*: Splenic Subregions and the Blood-Spleen Barrier. *Animals (Basel)*, 2021, vol. 11(10), 2934. DOI: 10.3390/ani11102934.

28. Zhen-Hua Zhu, Xing Li, Lin-Feng He et al. Glycyrrhizic acid, as an inhibitor of HMGB1, alleviates bleomycin-induced pulmonary toxicity in mice through the MAPK and Smad3 pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, vol. 43(4), pp. 461–470. DOI: 10.1080/08923973.2021.1939371.

ДАНИЛОВА ИРИНА МИРОСЛАВОВНА – старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicine345@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7836-8081>).

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

ХОБРАКОВА ВАЛЕНТИНА БИМБАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией экспериментальной фармакологии, Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения РАН, Россия, Улан-Удэ (val0808@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-5706>).

Irina M. DANILOVA, Svetlana I. PAVLOVA, Valentina B. KHOBRAKOVA

IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF GLYCYRRHIZINIC ACID IN A MODEL OF CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED TOXICITY AND IMMUNOSUPPRESSION

Key words: glycyrrhizinic acid, immunosuppression, toxicity, cyclophosphamide, pharmacology, oncology, cytostatics, antitumor drugs.

Triterpenoid glycyrrhizic acid, which is part of licorice root extract, has a wide range of biological effects. It was previously revealed that due to glycyrrhizic acid the extract increases the survival rate of animals against the background of cyclophosphamide-induced toxicosis. Since cytostatics cause a wide range of side effects, including pronounced suppression of the immune system, further investigation of glycyrrhizic acid's effect on immunity is of interest. The purpose of the study was to evaluate the effect of glycyrrhizic acid on the immune response in vitro and in experimental animals against the background of cyclophosphamide administration.

Materials and methods. The study was carried out in vitro on mice splenocyte culture, as well as on models of cyclophosphamide-induced toxicity and immunosuppression using cyclophosphamide at the dose of 450 mg/kg and 250 mg/kg. The survival rate of animals, the morphological presentation of splenocytes, the content of acid phosphatase, the state of cellular and humoral immunity and phagocytic activity were evaluated.

Research results. Glycyrrhizic acid did not inhibit proliferation of mitogen-activated lymphocytes. Administration of glycyrrhizic acid was found to improve the morphological presentation of the spleen by virtue of increasing the size of lymphoid follicles and reducing foci of necrosis against the background of cyclophosphamide-induced toxicosis and to reduce the amount of acid phosphatase. Against the background of cyclophosphamide-induced immunosuppression, administration of glycyrrhizic acid increases the index of delayed hypersensitivity reaction, increases the number of antibody-forming cells compared with the control, improves the phagocytic activity.

Conclusions. Glycyrrhizic acid improves the indices of the immune response both in vitro and in modeling cyclophosphamide-induced immunosuppression in laboratory animals. Glycyrrhizic acid improves the morphological presentation of the spleen, as well as enhances cellular, humoral immunity, the phagocytic response against the background of cyclophosphamide administration.

References

1. Murav'ev I.A., Ponomarev V.D. *Sovremennoe sostoyanie issledovaniy gliksirrinovoi i gliksirretovoi kislot i ikh proizvodnykh* [Current state of researches on glycyrrhizic and glycyrrhetic acids and their derivatives]. In: *Voprosy izucheniya i ispol'zovaniya solodki v SSSR: sbornik nauchnykh trudov* [Issues of studying and using licorice in the USSR: Collected paper]. Moscow, Nauka Publ., 1966, pp. 118–122.
2. Pavlova S.I., Andreeva N.A., Khobrakova V.B. *Tsitotoksichnost' izolikvirritigenina po otnosheniyu k kletkam opukholevogo i neopukholevogo proiskhozhdeniya* [Isoliquiritigenin cytotoxicity against to tumor and non-tumor cells]. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv*, 2019, no. 1(23), pp. 53–62.
3. Pavlova S.I. *Immunosuppressivnye i protivopukholevye farmakodinamicheskie efekty flavonoidov kornei solodki: dis. ... d-ra med. nauk.* [Immunosuppressive and antitumor pharmacodynamic effects of licorice root flavonoids. Doct. Diss.]. Moscow, 2012, 236 p.
4. Pavlova S.I. *Ispol'zovanie ekstrakta kornya solodki dlya povysheniya effektivnosti terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy (eksperimental'noe issledovanie: dis. ... cand. med. nauk.* [Improvement the effectiveness of cancer therapy by use of licorice root extract (experimental study). Cand. Diss.]. Staraya Kupavna, 2005, 106 p.
5. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]. Moscow, Grif i K Publ., 2012, 944 p.
6. Pavlova S.I., Gladkov I.V., Kyagova A.A. et al. *Flavonoidy kornya solodki podavlyayut indutsirovannuyu in vitro i in vivo proliferatsiyu limfotsitov* [Licorice root flavonoids inhibit in vitro and in vivo induced proliferation of lymphocyte]. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2007, no. 3-4(10), pp. 279–282.
7. Shefer T.V., Ivnitskii Yu.Yu., Reinyuk V.L. *Vliyaniye soka podorozhnika na proyavleniya i iskhod ostroi intoksikatsii tsiklofosfanom u krysa* [The influence of the plantain juice on the manifestations and outcome of acute cyclophosphamide intoxication in rats]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2015, vol. 3(55), pp. 61–63.
8. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, vol. 78(4), pp. 661–671. DOI: 10.1007/s00280-016-3152-1.
9. Armani D., Scali M., Zennaro M.C. et al. The pathogenesis of pseudohyperaldosteronism from carbenoxolone. *J Endocrinol. Invest.*, 1989, vol. 12(5), pp. 337–341. DOI: 10.1007/BF03350002.
10. Burstone M.S. New histochemical techniques for the demonstration of tissue oxidase (cytochrome oxidase). *J Histochem Cytochem*, 1959, vol. 7(2), pp. 112–122. DOI: 10.1177/7.2.112.
11. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature*, 1965, vol. 207(5001), pp. 1106–1107. DOI: 10.1038/2071106a0.
12. Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, vol. 6(11), pp. 638–647. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.
13. Horigome H., Homma M., Hirano T. et al. Glycyrrhetic acid induced apoptosis in murine splenocytes. *Biol Pharm Bull*, 2001, vol. 24(1), pp. 54–58. DOI: 10.1248/bpb.24.54.
14. Jian-yuan Li, Hong-yan Cao, Ping Liu et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. *BioMed Research International*, 2014, ID 872139. DOI: 10.1155/2014/872139.
15. Jiawei Z., Tao M., Yuanyuan W. et al. A Review of the Antiviral Activities of Glycyrrhizic Acid, Glycyrrhetic Acid and Glycyrrhetic Acid Monoglucuronide. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, vol. 16(5), 641. DOI: 10.3390/ph16050641.
16. Juin S.K., Ghosh S., Majumdar S. Glycyrrhizic acid facilitates anti-tumor immunity by attenuating Tregs and MDSCs: An immunotherapeutic approach. *Int Immunopharmacol*, 2020, vol. 88, ID 106932. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106932.
17. Kim D.H., Hong S.W., Kim B.T. et al. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Arch Pharm Res*, 2000, vol. 23(2), pp. 172–177. DOI: 10.1007/BF02975509.
18. Klein I., Isensee J., Wiesen M.H.J. et al. Glycyrrhizic Acid Prevents Paclitaxel-Induced Neuropathy via Inhibition of OATP-Mediated Neuronal Uptake. *Cells*, 2023, vol. 12(9), 1249. DOI: 10.3390/cells12091249.
19. Lee Jia Ming, Adeline Chia Yoke Yin. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid. *Nat Prod Commun*, 2013, vol. 8(3), pp. 415–418.
20. Mohammed E.A.H., Peng Y., Wang Z. et al. Synthesis, Antiviral, and Antibacterial Activity of the Glycyrrhizic Acid and Glycyrrhetic Acid Derivatives. *Russ J Bioorg Chem*, 2022, vol. 48(5), pp. 906–918. DOI: 10.1134/S1068162022050132.
21. Morgan A.M., Ibrahim M.A., Hussien A.M. Glycyrrhizic acid modulates the atrazine-induced apoptosis in rabbit spleen. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, vol. 26(34), pp. 34924–34930. DOI: 10.1007/s11356-019-06604-x.
22. Seidu A.R. Exploring the Pivotal Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potentials of Glycyrrhizic and Glycyrrhetic Acids. *Mediators of Inflammation*, 2021, ID 6699560. DOI: 10.1155/2021/6699560.

23. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm*, 2019, vol. 559, pp. 271–279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
24. Seokwon Shin, Hyeong Won Kim, Mi-Kyeong Ko et al. Inactivated vaccine with glycyrrhizic acid adjuvant elicits potent innate and adaptive immune responses against foot-and-mouth disease. *Front Microbiol*, 2023, vol. 14, ID 1289065. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1289065.
25. Si-Qi He, Meng Gao, Yun-Feng Fu et al. Glycyrrhizic acid inhibits leukemia cell growth and migration via blocking AKT/mTOR/STAT3 signaling. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, vol. 8(5), pp. 5175–5181.
26. Takeda S., Ono H., Wakui Y. et al. Determination of glycyrrhetic acid in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr*, 1990, vol. 530(2), pp. 447–451. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)82348-8.
27. Yang He, Erlong Wang, Kaiyu Wang et al. Morphology of the Spleen in *Oreochromis niloticus*: Splenic Subregions and the Blood-Spleen Barrier. *Animals (Basel)*, 2021, vol. 11(10), 2934. DOI: 10.3390/ani11102934.
28. Zhen-Hua Zhu, Xing Li, Lin-Feng He et al. Glycyrrhizic acid, as an inhibitor of HMGB1, alleviates bleomycin-induced pulmonary toxicity in mice through the MAPK and Smad3 pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, vol. 43(4), pp. 461-470. DOI: 10.1080/08923973.2021.1939371.

IRINA M. DANILOVA – Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicine345@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7836-8081>).

SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

VALENTINA B. KHOBRAKOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, Ulan-Ude (val0808@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-5706>).

Формат цитирования: Данилова И.М., Павлова С.И., Хобракова В.Б. Иммуномодулирующие свойства глицирризиновой кислоты в модели циклофосфамид-индуцированной токсичности и иммуносупрессии [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2024. – № 2. – С. 50–63. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-50-63.

Н.В. ЖУРАВЛЕВА, Д.А. ДИБРОВ, А.В. ИВАНОВА,
А.В. АКСЕНОВА, Е.А. ГУРЬЯНОВА, Н.С. ПУШКИНА, Т.Л. СМИРНОВА

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, иммуносупрессоры, биологические препараты, дапсон.

Цель исследования – оценка особенности клинического течения и эффективности проводимой фармакологической терапии у пациента с рецидивирующим полихондритом.

Материал и методы. Проведены ретроспективный и проспективный анализы диагностики, течения и лечения рецидивирующего полихондрита у пациента. Диагноз больному установлен на основании классификационных критериев McAdam. Пациенту были назначены лабораторные исследования: общий, биохимический и иммунологический анализы крови; инструментальные методы: рентгенологическое и ультразвуковое обследование суставов, спирометрия.

Результаты исследования. У пациента впервые проявления рецидивирующего полихондрита обнаружены в возрасте 58 лет. Больной обратился с жалобами на появление боли, припухлости и гиперемии ушных раковин, изменение формы носа; приступы удушья, которые купировались ингаляциями сальбутамола, осиплость голоса; длительный субфебрилитет (37,5–38°C), артралгии. В сентябре 2022 г. был осмотрен отоларингологом, затем направлен к ревматологу для определения лечебно-диагностической тактики. По результатам лабораторных данных: скорость оседания эритроцитов – 48 мм/ч, С-реактивный белок – 30,1 мг/л, ревматоидный фактор – 10 ЕД/л, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду – 7,0 ед., результат иммуноблота – отрицательный; антитела к миелопероксидазе – 4,15 RU/ml, антитела к протеиназе – 32,2 RU/ml. При спирометрии отмечалось нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу. УЗИ суставов – признаки синовита проксимальных межфалангеальных суставов обеих кистей. На основании классификационных критериев McAdam выставлен клинический диагноз: рецидивирующий полихондрит с системными проявлениями: хондрит ушных раковин и носовой перегородки, серонегативный артрит, бронхообструктивный синдром, конституциональный симптом (лихорадка). Пациенту назначена терапия: преднизолон 20 мг/сут, метотрексат 25 мг/нед. Была достигнута клинико-лабораторная ремиссия, но в последующем наблюдались рецидивы болезни и появление герпетической инфекции. В июле 2023 г. был направлен на обследование и лечение в ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой. Пациент был представлен на комиссию по терапии генно-инженерными биологическими препаратами. С учетом часто рецидивирующей герпетической инфекции назначение генно-инженерных биологических препаратов было отложено. Рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 20 мг/сут, противовирусную терапию (валацикловир). К лечению добавлен дапсон 100 мг в сутки, но его пациент самостоятельно отменил через 3 месяца из-за появления выраженной тошноты и бессонницы. В последующем с иммуносупрессивной целью был назначен азатиоприн 150 мг/сут, продолжен прием преднизолона 20 мг/сут. Однако эффекта от проводимой терапии не отмечено, регистрировались обострения заболевания, что явилось основанием для направления пациента в ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой на повторную госпитализацию для определения тактики лечения.

Выводы. Рецидивирующий полихондрит является быстро прогрессирующим заболеванием, при отсутствии своевременной диагностики и лечения имеет риск развития жизнеугрожающих состояний.

Введение. Рецидивирующий полихондрит (РП) – хроническое иммуноопосредованное заболевание с поражением тканей, богатых протеогликаном (эластичный хрящ уха, носовой перегородки, хрящи трахеобронхиального дерева, гиалиновый хрящ суставов), приводящее к прогрессирующему лизису хрящевых структур, анатомической необратимой деформации и нарушению функции органов [4, 9, 11, 24]. Распространенность диагностированного РП составляет от 4,5 на миллион жителей среди взрослых [5].

На протяжении почти столетия болезнь хранит секреты, которые до сих пор не объяснены. Реальная распространенность данной редкой патологии неизвестна. Низкая частота встречаемости и недостаточная информированность врачей различных специальностей об особенностях ее клинического течения приводят к запоздалой постановке диагноза. Среди триггеров важная роль отводится механическим, химическим и инфекционным факторам, каждый из которых участвует в активации аутоиммунитета у генетически предрасположенных лиц, определяя клинические проявления: воспаление хрящевых структур носа, уха, суставов, дыхательных путей [1, 18, 20, 32, 36].

Клинические формы. Сложный прогрессирующий иммунный процесс РП определяет разнообразную картину [1].

Клинические формы представлены хондритом и полиартритом. В основе заболевания лежит системное аутоиммунное воспаление хрящевой ткани и структур, богатых протеогликанами, поэтому происходит поражение различных анатомических зон: глаз, сердечных клапанов и кровеносных сосудов (преимущественно аорты).

Дебют заболевания представлен преимущественно билатеральным хондритом ушной раковины, хондритом носовой перегородки. РП может начаться с лихорадки, снижения массы тела, лимфаденопатии, что требует проведения дифференциальной диагностики для исключения бактериальной (туберкулез, сифилис), вирусной инфекции (СПИД), а также онкологического поиска. Сложность клинической картины затрудняет своевременную диагностику и приводит к прогрессированию заболевания [2, 15].

Хондрит ушной раковины, носовой перегородки и трахеобронхиального дерева. Моно- или двусторонний ушной хондрит отражает дебют заболевания. Начало внезапное, характеризуется болевым синдромом, гиперемией и отеком, локализующимися в хрящевой части уха, обычно щадящими мочку, в которой отсутствует хрящевая ткань, и это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с инфекционным процессом.

Обострение ушного хондрита происходит спонтанно, протекает с рецидивами, приводит к утрате хрящевых структур и деформации ушной раковины, которая приобретает вид «цветной капусты». Вовлечение в процесс внутреннего уха может проявляться нейросенсорной тугоухостью, тиннитусом и головокружением [7].

Воспалительный процесс затрагивает переносицу с появлением гиперемии и болезненности. По мере прогрессирования воспаления происходит деформация спинки носа – «седловидный нос».

Одним из признаков РП может быть трахеобронхомалация. Клинические признаки представлены болезненностью в области щитовидного хряща и трахеи, стенозом и охриплостью голоса, непродуктивным кашлем, одышкой, стридором и свистящим дыханием, что может потребовать экстренной трахеотомии в качестве временной или постоянной меры. Поражение дыхательных

путей, связанное с аутоиммунной деструкцией хрящевой ткани трахеи и бронхов, является прогностическим показателем тяжести РП [19].

Артрит. Основной формой поражения суставов при РП является неэрозивный серонегативный полиартрит, поражающий пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленный, голеностопные, плюснефаланговые суставы [28].

Глазные проявления. Глазными проявлениями при РП являются склерит, эписклерит и конъюнктивит. Увеит наблюдается у 25% пациентов. Поражение роговицы наблюдается у 10% пациентов. Другими редко встречающимися глазными проявлениями являются ишемическая оптическая нейропатия, обусловленная васкулитом; кистозный макулярный отек и катаракта, которые могут быть расценены как проявление активности РП или являться осложнением стероидной терапии [25].

Неврологические проявления. Неврологические проявления связаны с васкулитом центральной или периферической нервной системы. К ним относятся головная боль, судороги, гемиплегия, асептический менингит, менингоэнцефалит и церебральные аневризмы. Наиболее распространенной формой является поражения черепных нервов [28].

У пациентов с поражением центральной нервной системы, особенно у пациентов с асептическим менингитом, в ликворе выявляют нейтрофильный плеоцитоз и сниженный уровень глюкозы, который имитирует картину пиогенного менингита.

Почечные осложнения. Патология почек может проявляться иммуноглобулиновой А-нефропатией, тубулоинтерстициальным нефритом, мембранозной нефропатией. В анализах мочи определяется протеинурия, в сыворотке крови – повышение уровня креатинина [12].

Кожные проявления. При осмотре пациента могут быть выявлены папулы, эритематозные элементы, локализованные в области верхней части туловища, а также изъязвления кожи верхних конечностей и туловища; появление афтозного стоматита [12].

Поражение сердечно-сосудистой системы. Клинический спектр включает поражение клапанов сердца, аневризму аорты, расслоение аорты, миокардит, перикардит, системный васкулит. Аневризма аорты протекает бессимптомно и может приводить к разрыву аорты, что является причиной летального исхода. Поэтому для ранней диагностики поражения сердца необходимо проводить эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) [10].

Ассоциированные состояния. У 25–35% пациентов с РП могут присутствовать и другие аутоиммунные системные заболевания, в частности, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга–Стросса или болезнь Бехчета [11, 14, 34]. При РП могут поражаться сосуды разного калибра. Наиболее часто поражается восходящий отдел аорты.

Возможно сочетание РП с гематологическими нарушениями [18]. В 2020 г. был впервые описан VEXAS-синдром (Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic). Это генетически детерминированное аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с мутацией в гене UBA1, локализованном на X-хромосоме, при котором имеется сочетание РП с миелодиспластическим синдромом [13].

Постановка диагноза. Сложная многообразная клиническая картина, отсутствие патогномичных лабораторных признаков обуславливают отсроченную постановку диагноза, что в среднем составляет от 1,9 до 10 лет [17, 21, 24].

Критерии диагноза. В клинической практике для выставления диагноза РП применяются классификационные критерии McAdam 1976 г. К большим критериям относят ушной хондрит, носной хондрит и хондрит дыхательных путей, к малым – потерю слуха, глазные проявления, вестибулярную и/или кохлеарную дисфункцию, неэрозивный серонегативный полиартрит. Для подтверждения клинического диагноза достаточно двух больших или одного большого и двух малых критериев [35].

Есть модифицированные критерии Damiani и Levine 1979 г. [17], которые включают оценку эффективности глюкокортикостероидов (ГС) и/или гистологическое подтверждение РП. К большим критериям относят двусторонний аурикулит, носовой хондрит, хондрит дыхательных путей, неэрозивный серонегативный полиартрит, скрытое воспаление, аудиовестибулярные нарушения, к малым – гистологическое подтверждение и положительный ответ на кортикостероиды или дапсон. Верификация диагноза основывается на наличии трех больших или одного малого критерия (гистологическое подтверждение) или на наличии двух больших критериев и одного малого критерия (положительный ответ на кортикостероиды или дапсон).

Верификация диагноза РП базируется преимущественно на клинических проявлениях, поскольку отсутствуют патогномоничные признаки заболевания при проведении инструментальных обследований, а лабораторные признаки воспаления – повышение С-реактивного белка (СРБ), нормоцитарная, нормохромная анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия – являются неспецифическими. Другие лабораторные исследования, такие как ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (АНА), антифосфолипидные антитела и уровни комплемента, могут подтверждать наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) могут присутствовать у 25% пациентов с РП и сопутствующим АНЦА-ассоциированным васкулитом [22, 27].

При рентгенологическом исследовании суставов можно выявить сужение суставной щели из-за поражения суставного хряща.

С помощью компьютерной томографии (КТ) можно выявить раннее вовлечение в иммуновоспалительный процесса гортани, трахеи, бронхиального хряща [31, 36].

Дифференцировать заболевание верхних дыхательных путей и поражение сосудов возможно при проведении магнитно-резонансной томографии [31]. Ларингоскопия и бронхоскопия позволяют определить степень поражения дыхательной системы, но связаны с риском развития таких осложнений, как бронхоспазм, респираторный дистресс-синдром, сердечная недостаточность [17, 23, 30, 32].

Гистопатологическое исследование пораженного хряща позволяет достоверно поставить диагноз РП и провести дифференциальную диагностику его и других поражений [33]. В зарубежных руководствах по лечению РП не рекомендуется проведение биопсии назального хряща из-за высокого риска осложнений [5].

Фармакотерапия. РП является системным аутоиммунным заболеванием и его лечение должно начинаться как можно раньше.

В настоящее время нет клинических рекомендаций по лечению РП из-за редкости заболевания и отсутствия рандомизированных клинических исследований, а выбор терапии определяется тяжестью клинических проявлений [8].

Умеренный ушной, или назальный, хондрит, артралгия обычно лечатся нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). У таких пациентов также могут быть использованы дапсон, являющийся противомикробным средством группы сульфонов, и колхицин [8, 10, 26, 27, 29].

Дапсон в дозах от 50 до 200 мг/сут может быть назначен в качестве эффективной начальной терапии у пациентов без поражения кардиореспираторной системы. Стойкий полихондрит, поражение глаз или гортани, трахеи и системный васкулит требуют назначения системных ГС, доза которых определяется индивидуально [3].

В тяжелых случаях может потребоваться высокодозная стероидная терапия с назначением преднизолона в дозах от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в день или внутривенная пульс-терапия. Длительная стероидная терапия снижает частоту и тяжесть острых эпизодов, но она не влияет на прогрессирование заболевания и не предотвращает поражение жизненно важных органов. Ингаляционные ГС вызывают заметное облегчение симптомов и снижают системную потребность в стероидах у пациентов с обструктивным заболеванием дыхательных путей при РП [34].

В качестве стероидсберегающей терапии применяются иммуносупрессоры. Пациентам могут быть назначены метотрексат, азатиоприн, циклоспорин, а в случаях тяжелого течения заболевания и вовлечения внутренних органов – циклофосфамид.

При недостаточном ответе на терапию ГС и иммуносупрессорами в случаях, когда невозможно снизить дозу ГС, назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Чаще всего препаратами первой линии из ГИБП, назначаемыми при РП, являются ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [16], также имеются данные об эффективности применения ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) [6].

Наиболее эффективным препаратом из группы ФНО- α , применяемым при лечении РП, на основании клинических данных признан адалимумаб [16]. Менее изученными при данном заболевании, но показавшими эффект в определенных клинических ситуациях являются анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, блокатор костимуляции Т-лимфоцитов- абатацепт и ингибиторы интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Описано применение инфликсимаба с хорошим или частичным эффектом РП. Этанерцепт и адалимумаб были опробованы в нескольких случаях с ответом у некоторых пациентов. Другими испытанными препаратами являются анакинра, антагонист рецептора ИЛ-1 и абатацепт, слитый белок CTLA4-IgG1 [17].

Терапия пациентов с VEXAS-синдромом является предметом отдельной дискуссии и должна проводиться совместно с гематологами, так как может возникнуть необходимость в назначении азациитидина, руксолитиниба.

Использование ГИБП, вероятно, окажет существенное влияние на течение этого относительно редкого мультисистемного заболевания соединительной ткани [23].

При стриктуре трахеи проводят стентирование при помощи интервенционной бронхоскопии, что позволяет отсрочить прогрессирование стеноза дыхательных путей. Применяются операции по протезированию кохлеарного аппарата, целью которых является восстановление слуха у пациентов с прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью.

У пациентов с клапанным поражением сердца операция по эндопротезированию клапанов бывает неэффективной из-за возникновения рецидивирующей перивальвурной регургитацией вследствие прилегающей воспаленной ткани.

Цель исследования – оценка особенности клинического течения и эффективности проводимой фармакологической терапии у пациента с РП.

Материал и методы. Проведены ретроспективный и проспективный анализы диагностики, течения и лечения рецидивирующего полихондрита у пациента. Диагноз больному установлен на основании классификационных критериев McAdam. Пациенту были назначены лабораторные исследования: общий, биохимический и иммунологический анализы крови; инструментальные методы: рентгенологическое и ультразвуковое обследования суставов, спирометрия.

Описание клинического случая. Пациент М., 58 лет, в феврале 2022 г. обратился на прием к терапевту с жалобами на появление боли, припухлости и гиперемии ушных раковин, изменение формы носа; приступы удушья, которые купировались ингаляциями сальбутамола, осиплость голоса; длительный субфебрилитет (37,5–38°C), артралгии. С целью снижения температуры самостоятельно принимал парацетамол в таблетках.

Для верификации диагноза был направлен на консультацию к отоларингологу. Выставлен диагноз «хондрит носовой перегородки и ушных раковин», назначена антибактериальная терапия (таблетки эритромицина в дозе 1 г в сутки, внутрь, в течение 10 дней).

Состояние больного не улучшалось, и он самостоятельно обратился на прием к ревматологу в октябре 2022 года.



Рис. 1. Фотографии, сделанные при обращении пациента на первичном приеме к врачу-ревматологу. Хондрит уха, острая фаза

При осмотре ревматологом выявлены гиперемия, пальпаторная болезненность ушных раковин, деформация спинки носа; в легких жесткое дыхание, на выдохе свистящие хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту, сатурация кислорода 97–98%. Определялась незначительная припухлость проксимальных межфалангеальных суставов (ПМФС) кистей, симптом поперечного сжатия положительный.

В анализах крови выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ): 48 мм/ч, уровня С-реактивный белок (СРБ): 30,1 мг/л; показатели РФ – 10 ЕД/л, АЦЦП – 7,0 ед. – в пределах референсных значений; волчаночный антикоагулянт и результаты иммуноблота – отрицательные.

Таким образом, результаты исследования позволили исключить наличие ассоциированных аутоиммунных заболеваний, в том числе и системные васкулиты (антитела к миелопероксидазе – 4,15 RU/м, антитела к протеиназе – 32,2 RU/ml – отрицательные).

Результаты спирометрии свидетельствовали о нарушении функции внешнего дыхания по обструктивному типу; проба с сальбутамолом положительная.

Рентгенография легких – усиление и деформация легочного рисунка.

На ЭКГ – синусовый ритм, вертикальное положение электрической оси сердца. Эхокардиография (ЭхоКГ): уплотнение створок аортального клапана, фракция выброса левого желудочка 67%.

Рентгенограмма кистей – патологии не выявлено. УЗИ кистей – признаки синовита 2, 3, 4, 5 проксимально-межфаланговых суставов (ПМФС) обеих кистей без признаков гиперваскуляризации.

Пациент осмотрен пульмонологом, рекомендовано использования ингаляций сальбутамола при затруднении дыхания.

Согласно классификационным критериям McAdam у пациента имелись два больших (ушной хондрит, носовой хондрит) и один малый критерии (неэрозивный серонегативный полиартрит), что явилось основанием для выставления клинического диагноза: РП с системными проявлениями: хондрит ушных раковин и носовой перегородки, серонегативный артрит, бронхообструктивный синдром, конституциональный симптом (лихорадка).

С целью достижения ремиссии и/или минимальной активности заболевания пациенту назначен прием преднизолона в 20 мг/сут внутрь; метотрексат 15 мг/нед внутримышечно с последующим увеличением дозы до 25 мг/нед; НПВП по требованию.

Через месяц на повторном приеме у ревматолога отмечена отчетливая положительная динамика: не стало болей и гиперемии ушных раковин, скованности в суставах кистей, температура тела нормализовалась, исчезли осиплость голоса и приступы затрудненного дыхания. Сохранялась деформация носа, появилась деформация ушных раковин (рис. 2). В анализах крови: снижение СОЭ: 10 мм/ч и СРБ 4,01 мг/мл, это указывало на снижении активности РП и эффективность проводимого лечения.



Рис. 2. Динамика ушных раковин на фоне лечения, последствия ушного хондрита

Однако в последующем на фоне этой же терапии (преднизолон 20 мг/сут, метотрексат 25 мг/нед) наблюдались рецидивы аурикулита, осиплости голоса, приступов

затрудненного дыхания, снизилась острота зрения. Проконсультирован окулистом, выставлен диагноз «заднекапсулярная катарakta, ангиопатия сетчатки», что расценено как осложнение стероидной терапии.

Кроме того, у пациента стали появляться эпизоды обострения герпетической инфекции, в связи с этим дополнительно назначались противовирусные препараты (валацикловир) и последующее введение метотрексата приостанавливалось до купирования симптомов герпеса.

В июле 2023 г. для определения лечебной тактики направлен в ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой г. Москвы. На момент госпитализации пациент жаловался на небольшой дискомфорт в области ушных раковин, боли в суставах не беспокоили. Анализы на РФ, СРБ, АНФ в пределах референсных значений.

Больной был представлен на комиссию по терапии ГИБП. С учетом низкой активности РП на момент осмотра, длительного приема преднизолона в дозе 20 мг/сут, появления герпетической инфекции на фоне терапии метотрексатом в дозе 25 мг/нед., а также того факта, что добавление метотрексата не влияло на течение заболевания, дальнейшая терапия метотрексатом по решению комиссии признана нецелесообразной.

Назначение ГИБП отложено с учетом обострений герпетической инфекции. Решено вернуться к этому вопросу при следующей госпитализации в ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой. К лечению был добавлен дапсон 50 мг 2 раза в сутки, внутрь под контролем анализов.

На амбулаторном этапе рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 20 мг/сут.; валацикловир по 500 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев, наблюдение инфекциониста.

Дапсон оказался эффективным препаратом, на фоне его приема не наблюдалось активности РП. Пациент через 3 месяца самостоятельно отменил дапсон из-за появления выраженной тошноты, бессонницы, головной боли, общей слабости, сухости в полости рта, головокружения, появления заложенности в ушах. По результатам аудиометрии выявлены признаки нейросенсорной тугоухости, что свидетельствовало о поражении внутреннего уха.

После завершения курса противовирусной терапии обострений герпетической инфекции не было.

В ноябре 2023 г. проконсультирован ревматологом ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой г. Москвы. Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МС КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением с захватом хрящей гортани с целью диагностики поражения трахеи и бронхов, интерстициальных изменений в легких, вовлечения сосудов. Результаты исследования выявили ограниченный фиброз S5 обоих легких. Проконсультирован пульмонологом, рекомендована динамика МС КТ через 6 месяцев.

К лечению добавлен азатиоприн 150 мг/сут внутрь, под контролем анализов с целью оценки токсичности препарата; рекомендовано снижение дозы преднизолона на ¼ таблетки в 14 дней до 10 мг/сут.

Терапия азатиоприном не оказывала влияния на течение РП. Спонтанно появлялись выраженная болезненность, ощущение стягивания в области ушных раковин, покраснение ушных раковин, эпизоды двоения в глазах, боли в суставах кистей, прогрессировало снижение слуха, поэтому в данной клинической ситуации снизить дозу ГС не представлялось возможным.

С учетом длительного приема ГС проведена рентгеноденситометрия; заключение: показатель Т-критерий в сегментах L1–L4 составлял –1,6. «Т-критерий» в шейке левого

бедрa –0,7. Общий показатель «Т-критерия» в левом бедре +0,2. Показатели минеральной плотности костной ткани в сегментах L1–L4 соответствовали остеопении; в шейке левого бедра соответствовали значениям нормы. Общий показатель минеральной плотности костной ткани в левом бедре соответствовал норме. Остеопения расценена нами как осложнение терапии ГС, дополнительно назначены препараты кальция и витамин Д.

В апреле 2024 г. во время очередного рецидива заболевания пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение БУ «Центральная городская больница» МЗ ЧР города Чебоксары, где ему проводилась пульс-терапия ГС (метилпреднизолон 500 мг № 2).

Пациент выписан с клиническим улучшением, но при попытке снижения ГС до 15 мг/сут на фоне приема азатиоприна вновь возникали обострения РП и высокая лабораторная активность (СОЭ 35-40 мм/ч, СРБ 15-20 мг/л).

Обсуждение. В литературе описывают случаи поздней диагностики РП [17, 21, 24]. Сложным и важным этапом в верификации диагноза явилась оценка клинической картины, пациенту диагноз выставлен РП на основании диагностических критериев McAdam.

На момент первичного обращения у пациента уже были классические симптомы заболевания. В представленном нами клиническом случае седловидная деформация носа возникла после двустороннего аурикулита. Наиболее распространенным пораженным участком у пациента был ушной хрящ. Из-за частых обострений РП возникла деформация ушных раковин. При РП поражение суставов встречается часто [28]. У исследуемого пациента развился неэрозивный серонегативный полиартрит.

Основой лечения пациентов с РП является иммуносупрессивная терапия, однако включение в схемы лечения метотрексата и азатиоприна не оказало влияния на активность и замедление прогрессирования РП. У пациента спонтанно возникали аурикулит, осиплость голоса, приступы затрудненного дыхания. Заметный результат лечения отмечался только на фоне ГС, но дальнейшее использование средних доз ГС сопряжено с риском появления новых осложнений.

В настоящее время очень важным является вопрос о включении в схему лечения ГИБП, так как проводимая фармакотерапия неэффективна. Решение по данному вопросу будет принято коллегиально на консилиуме при госпитализации в ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой в июне 2024 г.

Прогноз у пациента для жизни неблагоприятный, что обусловлено активным необратимым поражением хрящей, замещением их волокнистой соединительной тканью и деформацией пораженных анатомических структур.

Сложный комплекс клинических симптомов определяет прогрессивное течение заболевания с необратимыми изменениями в различных тканях.

Лечение РП на примере описанного клинического случая очень сложная задача, требующая мультидисциплинарного подхода с участием врачей различных специальностей: терапевта, ЛОР-врача, ревматолога, пульмонолога, инфекциониста.

Выводы. РП является быстро прогрессирующим заболеванием, при отсутствии своевременной диагностики и лечения имеется риск развития жизнеугрожающих состояний.

Повышение уровня информированности врачей и проведение ранней диагностики позволят назначить своевременное лечение и облегчить течение заболевания.

Литература

1. Поражение нервной системы при рецидивирующем полихондрите / В.И. Черняк, А.И. Савельев, И.В. Меньшикова и др. // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 2. С. 108–113.
2. Рецидивирующий полихондрит / В.И. Черняк, А.И. Савельев, А.П. Погромов и др. // Клиническая медицина. 2014. Т. 92, № 11. С. 22–28.
3. Alexis M., Makoto M., Fleur C.A. et al. Relapsing polychondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, vol. 30, no. 2, pp. 316–333. DOI: 10.1016/j.berh.2016.08.001.
4. Aman S., Karthik G., Kusum S. et al. Relapsing polychondritis: a review. *Clin Rheumatol*, 2013, vol. 32, no. 11, pp. 1575–1583. DOI: 10.1007/s10067-013-2328-x.
5. Arnaud L., Costedoat-Chalumeau N., Mathian A. et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*, 2023, vol. 44, no. 6, pp. 282–294. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.05.005.
6. Arthur P., Cédric S., Laura D. et al. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, vol. 40, suppl. 134, no. 5, pp. 81–85. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/h9gq10.
7. Bachor E., Blevins N.H., Karmody C. et al. Otologic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx*, 2006, vol. 33, no. 2, pp. 135–141. DOI: 10.1016/j.anl.2005.11.020.
8. Barranco V.P., Minor D.B., Soloman H. Treatment of relapsing polychondritis with dapsone. *Arch Dermatol*, 1976, vol. 112, no. 9, pp. 1286–1288.
9. Biro C., Köhler J. Polychondritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2020, vol. 117, no. 35–36, p. 582 DOI: 10.3238/ARZTEBL.2020.0582.
10. Damiani J.M., Levine H.L. Relapsing polychondritis-report of ten cases. *Laryngoscope*, 1979, vol. 89, no. 6, pt. 1, pp. 929–946.
11. Dion J., Costedoat-Chalumeau N., Sène D. et al. Relapsing polychondritis can be characterized by 3 different clinical phenotypes: analysis of a series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol*, 2016, vol. 68, no. 12, pp. 2992–3001. DOI: 10.1002/art.39790.
12. Erik L., Panayotis Z., Stefanos B. et al. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum*, 2002, vol. 31(6), pp. 384–395. DOI: 10.1053/sarh.2002.32586.
13. Ferrada M.A., Sikora K.A., Luo Y. et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*, 2021, vol. 73(10), pp. 1886–1895. DOI: 10.1002/art.41743.
14. File I., Trinn C., Mátyus Z. et al. Relapsing polychondritis with p-ANCA associated vasculitis: which triggers the other? *World J. Clin. Cases*, 2014, vol. 2, no. 12, pp. 912–917. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.912.
15. Fukuda K., Mizobuchi T., Nakajima I. et al. Ocular involvement in relapsing polychondritis. *J. Clin. Med*, 2021, vol. 10, no. 21, pp. 4970. DOI: 10.3390/JCM10214970.
16. Guillaume M., Grégory P., Nathalie C.C. et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis*, 2018, vol. 77, no. 8, pp. 1172–1178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212705.
17. Hazra N., Dregan A., Charlton J. et al. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, vol. 54, no. 12, pp. 2181–2187. DOI: 10.1093/rheumatology/kev240.
18. Hebbar M., Brouillard M., Wattel E. et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence. *Leukemia*, 1995, vol. 9, pp. 731–733.
19. Ikeda S., Arita M., Ikeo S. et al. Chronological assessment of airway lesions in relapsing polychondritis by positron emission tomography. *Intern. Med*, 2015, vol. 54, no. 9, pp. 1099–1102. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3775.
20. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. *Wien Arch. F. Inn. Med*, 1923, vol. 6, pp. 93–100.
21. Jun S., Yoshihisa Y., Kazuo Y. et al. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol*, 2018, vol. 70, no. 1, pp. 148–149. DOI: 10.1002/art.40330.
22. Kötter I., Daikeler T., Amberger C., Tyndall A. et al. Autologous stem cell trans-plantation of treatment-resistant systemic vasculitis – a single center experience and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 2005, vol. 64, no. 6, pp. 485–489. DOI: 10.5414/cnp64485.
23. Lei W., Zeng H., Zeng D.X. et al. (18) F-FDG PETCT: a powerful tool for the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis. *Br. J. Radiol*, 2016, vol. 89 (1057). DOI: 10.1259/bjr.20150695.
24. Lekpa F.K., Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* 2018, vol. 10, pp. 1–11. DOI: 10.2147/OARRR.S142892.
25. Longo L., Greco A., Rea A., Lo Vasco V.R. et al. Relapsing polychondritis: a clinical update. *Autoimmun Rev*, 2016, vol. 15(6), pp. 539–543. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.013.
26. Lu P.H., Lin Y.C., Wu Y.H. Relapsing polychondritis complicated with sweet's syndrome and normolipemic neutrophilic xanthomatosis successfully treated by dapsone. *Int. J. Dermatol*, 2011, vol. 50, no. 2, pp. 212–214. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04477.x.

27. Lucia L., Antonio G., Andrea R. et al. Relapsing polychondritis: A clinical update. *Autoimmun Rev*, 2016, vol. 15, no. 6, pp. 539–543. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.013.
28. Martin J., Roenigk H.H., Lynch W. et al. Relapsing polychondritis treated with dapsone. *Arch Dermatol*, 1976, vol. 112, no. 9, pp. 1272–1274.
29. Mertz P., Belot A., Cervera R., Chuah T.Y. et al. The relapsing polychondritis damage index (RPDAM): Development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2019, vol. 86, no. 3, pp. 363–368. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.11.001.
30. Michet C.J.Jr, McKenna C.H., Luthra H.S. et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*, 1986, vol. 104, no. 1, pp. 74–78. DOI: 10.7326/0003-4819-104-1-74.
31. Nakano K., Aritomi T., Ohkubo N. et al. Relapsing polychondritis diagnosed by fusion images of gallium-67 uptake on computed tomography and single-photon emission computed tomography. *Arthritis Rheumatol*, 2017, vol. 69, no. 12, p. 2406. DOI: 10.1002/art.40234.
32. Pearson C.M., Kline H.M., Newcomer V.D. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med*, 1960, vol. 14(263), pp. 51–58. DOI: 10.1056/NEJM196007142630201.
33. Pruthi P., Munganda H., Bangia A. et al. Leprosy with atypical skin lesions masquerading as relapsing polychondritis. *Case Rep. Infect. Dis*, 2016, vol. 2016, 7802423. DOI: 10.1155/2016/7802423.
34. Sabine S., Herwig P. Relapsing polychondritis: a chameleon among orphan diseases. *Wien Med Wochenschr*, 2017, vol. 167, no. 9–10, pp. 227–233. DOI: 10.1007/s10354-017-0559-1.
35. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Z.Y., Psavok F.A. et al. Relapsing polychondritis in medical practice of dermatovenerologist. *Ter Arkh.*, 2018, vol. 90, no. 1, pp. 65–68. DOI: 10.26442/ter-arkh201890165-68.
36. Trentham D.E., Le C.H. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*, 1998, vol. 15, no. 129(2), pp. 114–122. DOI: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00011.

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет; врач-ревматолог, Центральная городская больница, Россия, Чебоксары (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

ДИБРОВ ДАНИЛ АЛЕКСЕЕВИЧ – врач-ревматолог, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Россия, Москва (dibrovd995@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>).

ИВАНОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА – главный ревматолог, Министерство здравоохранения Чувашской Республики; врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (nasty_a_rh83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0553-3135>).

АКСЕНОВА АНГЕЛИНА ВАСИЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (aksyonova-av@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4259-3807>).

ГУРЬЯНОВА ЕВГЕНИЯ АРКАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, ректор, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

ПУШКИНА НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА – студентка VI курса, медицинский факультет, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (985natalia8845@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6517-4259>).

СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tismr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Danil A. DIBROV, Anastasia V. IVANOVA, Angelina V. AKSIONOVA, Evgeniya A. GURYANOVA, Natalia S. PUSHKINA, Tatyana L. SMIRNOVA

RELAPSING POLYCHONDritis: PROBLEMS AND SOLUTIONS

Key words: recurrent polychondritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunosuppressants, biological drugs, dapsone.

The purpose of this study is to evaluate the clinical course and effectiveness of pharmacological therapy in a patient with recurrent polychondritis.

Material and methods. Retrospective and prospective analyses of the diagnosis, course and treatment of recurrent polychondritis in the patient were performed. The patient was diagnosed based on the McAdam classification criteria. The patient was assigned laboratory tests:

general, biochemical and immunological blood analyses; instrumental methods: X-ray and ultrasound examinations of the vessels, spirometry.

The results of the study. The patient was first diagnosed with recurrent polychondritis at the age of 58. The patient complained of pain, swelling and hyperemia of the auricles, a change in the shape of the nose; attacks of suffocation, which were stopped by inhalations of salbutamol, hoarseness of voice; prolonged subfebrility (37.5–38°C), arthralgia. In September 2022, he was examined by an otolaryngologist, then sent to a rheumatologist to determine therapeutic and diagnostic tactics. According to the results of laboratory data: erythrocyte sedimentation rate – 48 mm/hour, C-reactive protein – 30.1 mg/l, rheumatoid factor – 10 units/l, antibodies to cyclic citrulline peptide-7.0 units, the result of immunoblot is negative; antibodies to myeloperoxidase – 4.15 RU/ml, antibodies to proteinase – 32.2 RU/ml. During spirometry, there was a violation of the function of external respiration of an obstructive type. Ultrasound of the joints: signs of synovitis of the proximal interphalangeal joints of both hands. Based on the McAdam classification criteria, a clinical diagnosis was made: recurrent polychondritis with systemic manifestations: chondritis of the auricles and nasal congestion, seronegative arthritis, bronchoobstructive syndrome, constitutional symptom (fever). The patient was prescribed therapy: prednisone 20 mg/day, methotrexate 25 mg/week. Clinical and laboratory remission was achieved, but subsequently relapses of the disease and the appearance of a herpes infection were observed (antiviral therapy was prescribed). In July 2023, he was sent for examination and treatment at the Nasonova Research Institute of Rheumatology. The patient was submitted to the commission on therapy with genetically engineered biological drugs. Taking into account the often recurrent herpetic infection, the appointment of genetically engineered biological drugs was postponed. It is recommended to continue taking prednisolone at a dose of 20 mg/day, antiviral therapy (valciclovir). Dapsone 100 mg per day was added to the treatment, but his patient independently canceled the drug due to the appearance of severe nausea and insomnia. Subsequently, a rheumatologist with an immunosuppressive purpose prescribed azathioprine 150 mg/day, continued taking prednisone 20 mg/day, however, exacerbations of the disease were registered. The lack of effect of the therapy was the basis for the patient's re-hospitalization at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Conclusions. Recurrent polychondritis is a rapidly progressive disease, and in the absence of timely diagnosis and treatment, it has a risk of developing life-threatening conditions.

References

1. Chernyak V.I., Savel'ev A.I., Men'shikova I.V. Porazhenie nervnoi sistemy pri retsdiviruyushchem polikhondrite [Nervous system lesions associated with relapsing polychondritis]. *Klinicheskaya medicina*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 108–113.
2. Chernjak V.I., Savel'ev A.I., Pogromov A.P. Recidiviruyushchii polikhondrit [Relapsing polychondritis]. *Klinicheskaya medicina*, 2014, vol. 92, no. 11, pp. 22–28.
3. Alexis M., Makoto M., Fleur C.A. et al. Relapsing polychondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, vol. 30, no. 2, pp. 316–333. DOI: 10.1016/j.berh.2016.08.001.
4. Aman S., Karthik G., Kusum S. et al. Relapsing polychondritis: a review. *Clin Rheumatol*, 2013, vol. 32, no. 11, pp. 1575–1583. DOI: 10.1007/s10067-013-2328-x.
5. Arnaud L., Costedoat-Chalumeau N., Mathian A. et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*, 2023, vol. 44, no. 6, pp. 282–294. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.05.005.
6. Arthur P., Cédric S., Laura D. et al. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, vol. 40, suppl. 134, no. 5, pp. 81–85. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/h9gq1o.
7. Bachor E., Blevins N.H., Karmody C. et al. Otolgic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx*, 2006, vol. 33, no. 2, pp. 135–141. DOI: 10.1016/j.anl.2005.11.020.
8. Barranco V.P., Minor D.B., Soloman H. Treatment of relapsing polychondritis with dapsone. *Arch Dermatol*, 1976, vol. 112, no. 9, pp. 1286–1288.
9. Biro C., Köhler J. Polychondritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2020, vol. 117, no. 35–36, p. 582 DOI: 10.3238/ARZTEBL.2020.0582.
10. Damiani J.M., Levine H.L. Relapsing polychondritis-report of ten cases. *Laryngoscope*, 1979, vol. 89, no. 6, pt. 1, pp. 929–946.
11. Dion J., Costedoat-Chalumeau N., Sène D. et al. Relapsing polychondritis can be characterized by 3 different clinical phenotypes: analysis of a series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol*, 2016, vol. 68, no. 12, pp. 2992–3001. DOI: 10.1002/art.39790.
12. Erik L., Panayotis Z., Stefanos B. et al. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum*, 2002, vol. 31(6), pp. 384–395. DOI: 10.1053/sarh.2002.32586.

13. Ferrada M.A., Sikora K.A., Luo Y. et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*, 2021, vol. 73(10), pp. 1886–1895. DOI: 10.1002/art.41743.
14. File I., Trinn C., Mátyus Z. et al. Relapsing polychondritis with p-ANCA associated vasculitis: which triggers the other? *World J. Clin. Cases*, 2014, vol. 2, no. 12, pp. 912–917. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.912.
15. Fukuda K., Mizobuchi T., Nakajima I. et al. Ocular involvement in relapsing polychondritis. *J. Clin. Med*, 2021, vol. 10, no. 21, pp. 4970. DOI: 10.3390/JCM10214970.
16. Guillaume M., Grégory P., Nathalie C.C. et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis*, 2018, vol. 77, no. 8, pp. 1172–1178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212705.
17. Hazra N., Dregan A., Charlton J. et al. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, vol. 54, no. 12, pp. 2181–2187. DOI: 10.1093/rheumatology/kev240.
18. Hebbar M., Brouillard M., Wattel E. et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence. *Leukemia*, 1995, vol. 9, pp. 731–733.
19. Ikeda S., Arita M., Ikeo S. et al. Chronological assessment of airway lesions in relapsing polychondritis by positron emission tomography. *Intern. Med*, 2015, vol. 54, no. 9, pp. 1099–1102. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3775.
20. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. *Wien Arch. F Inn. Med*, 1923, vol. 6, pp. 93–100.
21. Jun S., Yoshihisa Y., Kazuo Y. et al. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol*, 2018, vol. 70, no. 1, pp. 148–149. DOI: 10.1002/art.40330.
22. Kötter I., Daikeler T., Amberger C., Tyndall A. et al. Autologous stem cell trans-plantation of treatment-resistant systemic vasculitis – a single center experience and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 2005, vol. 64, no. 6, pp. 485–489. DOI: 10.5414/cnp64485.
23. Lei W., Zeng H., Zeng D.X. et al. (18) F-FDG PETCT: a powerful tool for the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis. *Br. J. Radiol*, 2016, vol. 89 (1057). DOI: 10.1259/bjr.20150695.
24. Lekpa F.K., Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* 2018, vol. 10, pp. 1–11. DOI: 10.2147/OARRR.S142892.
25. Longo L., Greco A., Rea A., Lo Vasco V.R. et al. Relapsing polychondritis: a clinical update. *Autoimmun Rev*, 2016, vol. 15(6), pp. 539–543. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.013.
26. Lu P.H., Lin Y.C., Wu Y.H. Relapsing polychondritis complicated with sweet's syndrome and normolipemic neutrophilic xanthomatosis successfully treated by dapsone. *Int. J. Dermatol*, 2011, vol. 50, no. 2, pp. 212–214. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04477.x.
27. Lucia L., Antonio G., Andrea R. et al. Relapsing polychondritis: A clinical update. *Autoimmun Rev*, 2016, vol. 15, no. 6, pp. 539–543. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.013.
28. Martin J., Roenigk H.H., Lynch W. et al. Relapsing polychondritis treated with dapsone. *Arch Dermatol*, 1976, vol. 112, no. 9, pp. 1272–1274.
29. Mertz P., Belot A., Cervera R., Chuah T.Y. et al. The relapsing polychondritis damage index (RPDAM): Development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2019, vol. 86, no. 3, pp. 363–368. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.11.001.
30. Michet C.J.Jr, McKenna C.H., Luthra H.S. et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*, 1986, vol. 104, no. 1, pp. 74–78. DOI: 10.7326/0003-4819-104-1-74.
31. Nakano K., Aritomi T., Ohkubo N. et al. Relapsing polychondritis diagnosed by fusion images of gallium-67 uptake on computed tomography and single-photon– emission computed tomography. *Arthritis Rheumatol*, 2017, vol. 69, no. 12, p. 2406. DOI: 10.1002/art.40234.
32. Pearson C.M., Kline H.M., Newcomer V.D. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med*, 1960, vol. 14(263), pp. 51–58. DOI: 10.1056/NEJM196007142630201.
33. Pruthi P., Munganda H., Bangia A. et al. Leprosy with atypical skin lesions masquerading as relapsing polychondritis. *Case Rep. Infect. Dis*, 2016, vol. 2016, 7802423. DOI: 10.1155/2016/7802423.
34. Sabine S., Herwig P. Relapsing polychondritis: a chameleon among orphan diseases. *Wien Med Wochenschr*, 2017, vol. 167, no. 9–10, pp. 227–233. DOI: 10.1007/s10354-017-0559-1.
35. Tlisch M.M., Kuznetsova T.G., Naatzyh Z.Y., Psavok F.A. et al. Relapsing polychondritis in medical practice of dermatovenerologist. *Ter Arkh.*, 2018, vol. 90, no. 1, pp. 65–68. DOI: 10.26442/terarkh201890165-68.
36. Trentham D.E., Le C.H. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*, 1998, vol. 15, no. 129(2), pp. 114–122. DOI: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00011.

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University; Rheumatologist, Central City Hospital, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

DANIL A. DIBROV – Rheumatologist, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, Moscow (dibrovd995@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>).

ANASTASIA V. IVANOVA – Chief Rheumatologist, Ministry of Health of the Chuvash Republic; Rheumatologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (nasty_a_arh83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0553-3135>).

ANGELINA V. AKSIONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (aksyonova-av@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4259-3807>).

EVGENIYA A. GURYANOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

NATALIA S. PUSHKINA – 6th year Student, Medical Faculty, Chuvash State Russia, Cheboksary (985natalia8845@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6517-4259>).

TATYANA L. SMIRNOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tismr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

Формат цитирования: Журавлева Н.В., Дибров Д.А., Иванова А.В., Аксенова А.В., Гурьянова Е.А., Пушкина Н.С., Смирнова Т.Л. Рецидивирующий полихондрит: проблемы и решения [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 64–77. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-64-77.

В.Н. ДИОМИДОВА, М.А. ВЛАСОВА, Н.П. СКУРАТОВА

**ОЦЕНКА МОРФОЛОГИИ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ
ПО ДАННЫМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО И ВЫСОКОЧАСТОТНОГО
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ключевые слова: кожа, волосистая часть головы, морфология, гистологическое исследование, ультразвук высокочастотный.

Кожа человека является многофункциональным крупным органом, занимает до 16% массы тела человека. В любом возрасте человека заболевания кожи головы влияют на ухудшение качества жизни. Проблема улучшения качества своевременной диагностики и помощи пациентам с патологией кожи волосистой части головы с помощью современных методов морфологического исследования и ультразвуковой визуализации сохраняет актуальность.

Цель обзора – изучение опыта использования современных гистоморфологических и ультразвуковых технологий при оценке микроструктуры кожи волосистой части головы.

Поиск научных публикаций, включённых в обзор, произведен в электронных базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, EMBASE и др.

Волосистая часть головы имеет определенные анатомические особенности. Визуальное изображение микроструктуры кожи волосистой части головы, полученное при исследовании с применением высокочастотного ультразвукового датчика, подтверждает данные гистоморфологического анализа структуры кожи головы. Ее визуальное ультразвуковое изображение отличается в зависимости от составляющих клеточных структурных компонентов кожи волосистой части головы.

Дополнение к гистологической оценке морфологии кожи волосистой части головы неинвазивного ультразвукового исследования с помощью новых технологий улучшения визуализации сосудов мелкого калибра дермы и появление возможности оценки жесткости структур кожи при эластографии улучшают традиционные диагностические стандарты исследования кожи волосистой части головы.

Кожа человека является жизненно важным многофункциональным и самым крупным органом человеческого организма, занимает до 16% массы человека. В коже человека различают эпидермис (поверхностный слой кожи или надкожица) и собственно кожу – дерму, глубже находится подкожная жировая клетчатка – гиподерма [24].

Эпидермис является эпителиальной частью кожи, а дерма и гиподерма – соединительнотканной. В зависимости от толщины кожи в ней различают несколько морфологических слоев эпидермиса и дермы. Область ладоней и стоп человека покрыты так называемой «толстой» кожей, где отсутствуют волосы и сальные железы, а эпидермис толще, чем дерма. «Толстая» кожа содержит 5 микроскопических слоев клеток эпидермиса (базальный, шиповатый, зернистый, блестящий, роговой) и два слоя дермы (сосочковый и сетчатый). Блестящий слой эпидермиса определяется только на ладонях и подошвах (где «толстая» кожа), состоит из уплощенных по форме оксифильных безъядерных клеток и выглядит как бесцветная полоска [5, 7].

Область практически всего остального тела человека покрыта «тонкой» кожей, где дерма толще, чем эпидермис. В эпидермисе «тонкой» кожи определяется всего четыре слоя, эпидермис тоньше из-за отсутствия блестящего

слоя и слабо развитого рогового слоя, чем в области «толстой» кожи. Производными «тонкой» кожи являются волосы и сальные железы, а «толстой» кожи – потовые железы.

Основные клетки эпидермиса – базальные кератиноциты. т.е. эпителиальные клетки, расположенные во всех слоях эпидермиса, но в каждом слое они имеют различные особенности строения. Кроме кератиноцитов, в эпидермисе имеются меланоциты, клетки Меркеля, клетки Лангерганса, клетки Гренштейна, а также – единичные лимфоциты и тканевые базофилы.

Роговой слой эпидермиса – самый поверхностный слой клеток кожи, образован множественными черепицеобразно расположенными безъядерными роговыми чешуйками (корнеоцитами). Зернистый слой – тонкий слой эпидермиса, образован небольшими по размеру уплощенными веретенообразными клетками, расположенными в области тонкой кожи в два ряда, в области ладоней и подошв – 3-4 ряда. Клетки шиповатого слоя эпидермиса многоугольной формы, крупнее, чем клетки остальных гистологических слоев (получили свое название из-за наличия шипообразных отростков по поверхности клеток), состоят из 3–8 рядов. Базальный слой эпидермиса состоит из одного ряда призматических клеток (расположенных перпендикулярно к кожной поверхности базофильных клеток), плотно связывающим эпидермис и дерму кожи человека [7].

Переходом от эпидермиса к дерме (а также к расположенным в ней кожным придаткам – волосным фолликулам, сальным и потовым железам) является дермо-эпидермальное соединение, основой которого является базальная мембрана. Составляющими базальной мембраны являются клеточные мембраны и полудесмосомы базальных эпидермоцитов, светлая пластинка, плотная пластинка, фиброретикулярная пластинка, которые соединяют базальные клетки эпидермиса с внеклеточным дермальным матриксом [24].

Основной слой кожи – дерма (собственно кожа), представляет собой каркас, образованный внеклеточным матриксом и клетками многих типов (перидермальных, эндотелиальных, гладкомышечных, иммунных клеток, фибробластов [19].

Сосочковый слой дермы располагается непосредственно под эпидермисом, образован клетками рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, не имеет ровных границ, так как плотно внедряется в эпидермис. Следующий слой дермы, сетчатый слой, образован пучками коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон, расположенных горизонтально и косо. Коллагеновые волокна сетчатого слоя проникают далее в гиподерму (подкожную основу). В сосочковом слое дермы находятся сальные железы, в сетчатом – потовые и сальные железы.

Эпидермис, кожные сальные и потовые железы, волосы и ногти имеют эктодермальное происхождение и развиваются из кожного эмбрионального зачатка. Дерма и гиподерма развиваются из второго основного эмбрионального зачатка – дерматомной мезенхимы. Формирование всей системы кожного покрова происходит при тесном взаимодействии указанных эмбриональных зачатков [6].

В любом возрасте человека заболевания кожи головы влияют на ухудшение качества жизни. Проблема улучшения качества диагностики патологий кожи волосистой части головы с целью оказания своевременной помощи таким пациентам является актуальной. В настоящее время для решения данной проблемы наряду с традиционными методами диагностики такого рода патологий используются ультразвуковые методы.

Цель обзора – изучение опыта использования современных гистоморфологических и ультразвуковых технологий при оценке микроструктуры кожи волосистой части головы.

Поиск научных публикаций, включённых в обзор, произведен в электронных базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, EMBASE и др.

Волосистая часть головы (ВЧГ) имеет определенные анатомические особенности, состоит из кожи (состоящей также из дермы и эпидермиса, содержащей сальные железы, волосяные фолликулы, кровеносные и лимфатические сосуды), соединительной ткани, или подкожной клетчатки, апоневротической оболочки, рыхлой ареолярной соединительной ткани и перикраниума.

В дерме кожи волосистой части головы (КВЧГ) находятся волосяные фолликулы (ВФ) – корни волос, окруженные наружным и внутренним эпителиальными корневыми влагалищами, а над эпидермисом – стержни волос. Зрелый ВФ представляет собой отдельную структурно-функциональную единицу кожи, внутреннюю расширенную часть которого принято называть волосяной луковицей. Составной частью волосяного фолликула также является соединительнотканый волосяной сосочек.

Цикл преобразования ВФ представляет собой единый комплекс, состоящий из трех фаз: роста (анаген), регресса (катаген) и покоя (телоген). Взаимодействие различных клеточных популяций, представляющее собой процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, апоптоза клеток и др., определяет активность цикла роста волос [1].

Фаза анагена занимает более 90% продолжительности цикла преобразования ВФ – от 2 до 10 лет, а фаза катагена – самая короткая, длится не более 2-3 недель, фаза телогена составляет 1-3 месяца [6].

Г.В. Трунова с соавт. проанализировали микроструктурное морфологическое строение волосяных фолликулов на различных стадиях цикла смены волос (анагена, катагена и телогена) на основе изучения аутопсийного материала КВЧГ у женщин среднего возраста [8]. Ими установлено по данным гистологических исследований изменение микроструктуры КВЧГ в зависимости от фазы развития ВФ.

В работе Y. Al-Nuaimi et al. также говорится, что в фазе покоя (телогена) волосяная луковица находится в поверхностном подкожном слое, а в фазе активного роста (анагена) – почти в подкожной клетчатке, в фазе переходного периода (катагена) – в промежуточном положении. Авторами установлено, что 90% волос на голове в норме находятся в фазе анагена, а остальные 10% – в фазах телогена или катагена [11].

Имеются сообщения о том, что в КВЧГ человека и волосяных фолликулах происходят изменения в зависимости от цикла роста волос. К примеру, в исследовании M.A. Adly et al. с использованием методов иммунофлуоресцентного окрашивания и ПЦР-анализа в реальном времени представлены изменения в ВФ и КВЧГ, связанные с экспрессией инволюкрина (структурного компонента ороговевшей оболочки кератиноцитов) в разные фазы цикла роста волос. Авторы отмечают, что значение экспрессии инволюкрина в анагене и в катагене было статистически значимо выше, чем в волосяных фолликулах в фазу телогена ($p < 0,001$) [9].

По данным гистологических исследований КВЧГ в зависимости от размеров волосяного фолликула определяется тип волосков: пушковые волосы имеют ВФ со стержнями, толщина которых не превышает толщины прилегающего внутреннего корневого влагалища ($< 0,03$ мм в диаметре), ВФ со стержнями при диаметре более 0,03 мм (до 0,06 мм) считаются неопределенными волосками, диаметром более 0,06 мм – терминальными волосками [22].

Установлено, что по особенностям волосяного покрова головы люди различаются (седина, форма, цвет, облысение, толщина и густота волос). Исследование S. Kataria et al., посвященные изучению морфологии и генетики волос на голове и лице для прогнозирования фенотипа, показали, что микроскопические особенности и ультраструктура волос (форма поперечного сечения, пигментация, изгиб и внутренняя структура) позволяют дифференцировать уровень различий между человеческими популяциями [20].

Прижизненно для визуальной оценки КВЧГ и волос в клинической практике в основном используется такой неинвазивный диагностический метод, как трихоскопия, в качестве простого и удобного метода первичной диагностики патологии и последующего наблюдения за заболеваниями волос и кожи головы [18, 25].

Для гистологической оценки морфологической структуры КВЧГ проводится исследование биоптатов, от правильного проведения процедуры забора материала при этом зависит точность диагностики [15].

Результаты исследования L.C. Sperling показывают, что при выполнении биопсии волосистой части головы в оценке облысения лучше всего использовать перфорированную биопсию диаметром 4 мм с горизонтальными срезами на нескольких уровнях [27].

Визуальное изображение КВЧГ, полученное при ультразвуковом исследовании с применением высокочастотного датчика, подтверждает данные о гистологической структуре кожи головы с четким разделением гиперэхогенной линии эпидермиса, гиперэхогенной полосы дермы, гипозэхогенной полосы гиподермы. При этом на более глубоком уровне можно дифференцировать надкожную мышцу с ее апоневрозом и гиперэхогенную линию костного контура черепа. Использование ультразвуковой цветовой доплерографии позволяет получить дополнительную информацию по характеру кровотока в микрососудистой сети КВЧГ, что особенно важно при проведении дифференциальной диагностики заболеваний КВЧГ [10, 30].

Гиперэхогенное изображение эпидермиса при ультразвуковой визуализации кожи объясняется тем, что эпидермис в основном состоит из плотного волокнистого структурного белка кератина, который обладает более значимым отражением ультразвуковых волн, чем дерма. Дерма также содержит большое количество коллагена, однако менее гиперэхогенная, чем эпидермис. Гипозэхогенность гиподермы вызвана наличием жировых долек, которые в меньшей степени отражают ультразвуковые волны, чем эпидермис и дерма [12, 26, 29].

Хотя визуально оценить эхоструктуру кожи можно и датчиком более 10 МГц, использование новых ультразвуковых диагностических технологий с применением датчиков более 20 МГц и сверхвысокочастотных (более 30 МГц) улучшает дифференцировку исследуемых структур кожи [13, 17, 23].

Ультразвуковая биомикроскопия для визуализации волосяных фолликулов *in vivo* показала высокую корреляцию в сравнении с гистологическими данными в оценке количества и ширины волосяных фолликулов КВЧГ при очаговой алопеции. Однако ввиду небольшого количества исследований надо продолжить данное направление для подтверждения результатов исследования [16].

Одной из современных неинвазивных технологий ультразвукового метода исследования является эластография сдвиговой волной, используемая в настоящее время широко в первичной и дифференциальной диагностике патологии многих органов [2–4].

Эластография сдвиговой волной в настоящее время используется как новый диагностический инструмент, позволяющий оценить жесткость составляющих структур кожи исследуемой области. Преимущество ультразвуковой

диагностики – это визуализация сосудистых структур с низкими потоками крови. В. Ten et al. (2022) провели исследование среди здоровых лиц и лиц с семейным анамнезом алопеции для изучения возможности развития алопеции у них по данным эластографии сдвиговой волной, внутрикожного кровотока и серошального визуального изображения структур КВЧГ. Авторы данного исследования показали, что толщина линии роста волос и толщина подкожной клетчатки КВЧГ были статистически значимо меньше у лиц с семейным анамнезом алопеции, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), а пороговые значения жесткости составили 6,075 м/с и 104,4 кПа [28].

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной и микрососудистая визуализация, позволяющие оценить толщину, жесткость и сосудистый индекс тканей кожи головы, могут свидетельствовать о фиброзе и воспалении у пациентов с рубцовой алопецией [21].

Современные методы ультразвуковой оценки микрососудистой сети дермы тела человека с помощью новых технологий улучшения визуализации сосудов мелкого калибра (Superb Vascular Imaging (SMI) и Microvascular Flow (MV-Flow)) превосходят по чувствительности традиционную доплеровскую визуализацию [14].

Высокочастотное ультразвуковое исследование является отличным инструментом для диагностики различных кожных заболеваний. Однако, поскольку этот метод зависит от оператора, крайне важно понимать, какие характеристики соответствуют нормальной структуре кожи, а также определять корреляцию между гистологическими и ультразвуковыми данными [13].

Вывод. Анализ литературных данных подтверждает, что дополнение к гистологической оценке морфологии кожи волосистой части головы результатов неинвазивного ультразвукового исследования с помощью новых технологий улучшения визуализации сосудов мелкого калибра дермы и возможность оценки жесткости структур кожи при эластографии сдвиговой волной улучшают традиционные диагностические стандарты исследования кожи волосистой части головы. Однако недостаточное количество представленного клинического материала о возможностях неинвазивных визуальных технологий в оценке морфологии микроструктуры кожи волосистой части головы в представленных публикациях говорит о необходимости продолжения исследования.

Литература

1. Горпинич И.В., Ноздрин В.И. Морфофункциональные изменения волос при их смене // Морфология. 2007. Т. 132, № 5. С. 7–17.
2. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В., Сиордия А.А. Ультразвуковая эластография (компрессионная и сдвиговой волной) в акушерстве и гинекологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15(2). С. 52–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-52-58.
3. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени / В.Н. Диомидова, Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан и др. // Практическая медицина. 2018. Т. 1(112). С. 81–85.
4. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов А.А., Митьков В.В. Эластография сдвиговой волной в оценке местного распространения рака предстательной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019. № 1. С. 30–44. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-1-30-44.
5. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М.: МИА, 2002. 374 с.
6. Мяделец О.Д., Аласкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2021. 744 с.
7. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология. СПб: СпецЛит, 2008. 352 с.
8. Трунова Г.В., Ноздрин В.И. Способы морфологической идентификации стадий цикла смены волос // Морфология. 2016. Т. 149, № 2. С. 77–84. DOI: 10.17816/morph.397667.
9. Adly M.A., Assaf H.A. Analysis of the expression pattern of involucrin in human scalp skin and hair follicles: hair cycle-associated alterations. *Histochem Cell Biol.*, 2012, vol. 138(4), pp. 683–692. DOI: 10.1007/s00418-012-0986-4.

10. *Almuhanna N., Wortsman X., Wohlmuth-Wieser I. et al.* Overview of Ultrasound Imaging Applications in Dermatology [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.*, 2021, vol. 25(5), pp. 521–529. DOI: 10.1177/1203475421999326.
11. *Al-Nuaimi Y., Baier G., Watson R.E. et al.* The cycling hair follicle as an ideal systems biology research model. *Exp Dermatol.*, 2010, vol. 19, pp. 707–713.
12. *Barcaui E.O., Carvalho A.C., Lopes F.P. et al.* High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol.*, 2016, vol. 91(3), pp. 262–273. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164446.
13. *Barcaui E.O., Carvalho A.C., Pineiro-Maceira J. et al.* Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. *Radiol Bras.*, 2015, vol. 48(5), pp. 324–329. DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0028.
14. *Catalano O., Corvino A., Basile L. et al.* Use of new microcirculation software allows the demonstration of dermis vascularization. *J Ultrasound.*, 2023, vol. 26(1), pp. 169–174. DOI: 10.1007/s40477-022-00710-2.
15. *Du X., Li Z., Xu W. et al.* Diagnostic value of horizontal versus vertical sections for scarring and non-scarring alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol.*, 2016, vol. 26(4), pp. 361–369. DOI: 10.1684/ejd.2016.2797.
16. *El-Zawahry B.M., El Hanafy M., Bassiouny D.A. et al.* In vivo visualization of hair follicles by ultrasound biomicroscopy in alopecia areata and its correlation with histopathology. *Acta Dermatovenerol Croat.*, 2015, vol. 23(1), pp. 12–18.
17. *Izzetti R., Oranges T., Janowska A. et al.* The application of ultra-high-frequency ultrasound in dermatology and wound management. *Int J Low Extrem Wounds*, 2020, vol. 19(4), pp. 334–340. DOI: 10.1177/1534734620972815.
18. *Jain N., Doshi B., Khopkar U.* Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology*, 2013, vol. 5(4), pp. 170–178. DOI: 10.4103/0974-7753.130385.
19. *Kanitakis J.* Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 2002, vol. 12(4), pp. 390–399.
20. *Kataria S., Dabas P., Saraswathy K.N. et al.* Investigating the morphology and genetics of scalp and facial hair characteristics for phenotype prediction. *Sci Justice*, 2023, vol. 63(1), pp. 135–148. DOI: 10.1016/j.scijus.2022.12.002.
21. *Kaya İslamoğlu Z.G., Uysal E.* A preliminary study on ultrasound techniques applied to cicatricial alopecia. *Skin Res Technol.*, 2019, vol. 25(6), pp. 810–814. DOI: 10.1111/srt.12725.
22. *Kolivras A., Thompson C.* Primary scalp alopecia: new histopathological tools, new concepts and a practical guide to diagnosis. *J Cutan Pathol.*, 2017, vol. 44(1), pp. 53–69. DOI: 10.1111/cup.12822.
23. *Polańska A., Dańczak-Pazdrowska A., Jałowska M. et al.* Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol.*, 2017, vol. 34(6), pp. 535–542. DOI: 10.5114/ada.2017.72457.
24. *Rognoni E., Watt F.* Skin Cell Heterogeneity in Development, Wound Healing, and Cancer. *Trends Cell Biol*, 2018, vol. 1433, pp. 1–14.
25. *Rossi A., Fortuna M.C., Pranteda G. et al.* Clinical, Histological and Trichoscopic Correlations in Scalp Disorders. *Dermatology*, 2015, vol. 231(3), pp. 201–208. DOI: 10.1159/000430909.
26. *Schneider S.L., Kohli I., Hamzavi I.H. et al.* Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J Am Acad Dermatol.*, 2019, vol. 80(4), pp. 1114–1120. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.042.
27. *Sperling L.C.* The role of the scalp biopsy in the evaluation of alopecia. *J Am Acad Dermatol.*, 2023, vol. 89(2S), pp. S16–S19. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.05.047.
28. *Ten B., Kaya T.İ., Balcı Y. et al.* The place of B-mode ultrasonography, shear-wave elastography, and superb microvascular imaging in the pre-diagnosis of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.*, 2022, vol. 21(7), pp. 2962–2970. DOI: 10.1111/jocd.14488.
29. *Van Mulder T.J., de Koeijer M., Theeten H. et al.* High frequency ultrasound to assess skin thickness in healthy adults. *Vaccine*, 2017, vol. 35(14), pp. 1810–1815. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.07.039.
30. *Wortsman X., Wortsman J., Matsuoka L. et al.* Sonography in pathologies of scalp and hair. *Br J Radiol.*, 2012, vol. 85(1013), pp. 647–655. DOI: 10.1259/bjri/22636640.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

ВЛАСОВА МАРИЯ АНДРЕЕВНА – врач-косметолог, ООО «МедЭстет», Россия, Нижневартовск (vlasova.masha23@gmail.com).

СКУРАТОВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – аспирантка кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; врач дерматонеролог, косметолог, ООО «Медитрина», Россия, Чебоксары (skuratova.nataliya@yandex.ru).

Valentina N. DIOMIDOVA, Maria A. VLASOVA, Natalia P. SKURATOVA

ASSESSMENT OF THE SCALP MORPHOLOGY BY THE FINDINGS OF HISTOLOGICAL AND HIGH-FREQUENCY ULTRASOUND EXAMINATION

Key words: skin, scalp, morphology, histological examination, high-frequency ultrasound.

Human skin is a multifunctional large organ that occupies up to 16% of the human body weight. At any age, diseases of the scalp affect the quality of life. The problem of improving the quality of timely diagnosis and care for patients with scalp pathology using modern methods of morphological examination and ultrasound imaging remains relevant.

The purpose of the review is to study the experience of using modern histomorphological and ultrasound technologies in assessing the microstructure of the scalp.

The scientific publications included in the review were searched in the electronic databases eLibrary.RU, PubMed, EMBASE, etc.

The scalp has certain anatomical features. The visual image of the scalp microstructure obtained during examination using a high-frequency ultrasonic sensor confirms the data of histomorphological analysis of the scalp structure. Its visual ultrasound image differs depending on the constituent cellular structural components of the scalp.

Supplementing the histological assessment of the scalp morphology with noninvasive ultrasound examination using new technologies that improve visualization of small-caliber vessels of the dermis and the opportunity of assessing the stiffness of skin structures during elastography improves traditional diagnostic standards for the study of the scalp.

References

1. Gorpinich I.V., Nozdryn V.I. *Morfofunktsional'nye izmeneniya volos pri ikh smene* [Morphofunctional changes in hair during hair change]. *Morfologiya*, 2007, vol. 132, no. 5, pp. 7–17.
2. Diomidova V.N., Zakharova O.V., Petrova O.V., Siordiya A.A. *Ul'trazvukovaya elasto-grafiya (kompriionnaya i sdvigovoi volnoi) v akusherstve i ginekologii* [Morpho-functional changes in hair during hair change]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2016, vol. 15(2), pp. 52–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-52-58.
3. Diomidova V.N., Tarasova L.V., Trukhan D.I. et al. *Informativnost' elastografii sdvigovoi volnoi s elastometriei pri nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni* [Informativity of shear wave elastography with elastometry during nonalcoholic fatty liver disease]. *Prakticheskaya meditsina*, 2018, vol. 1(112), pp. 81–85.
4. Kadrev A.V., Mit'kova M.D., Kamalov A.A., Mit'kov V.V. *Elastografiya sdvigovoi volnoi v otsenke mestnogo rasprostraneniya raka predstatel'noi zhelezy* [Ultrasound shear wave elastography as a part of multiparametric ultrasound in local staging of prostate cancer (brief review and case reports)]. *Ul'trazvukovaya i funktsio-nal'naya diagnostika*, 2019, no. 1, pp. 30–44. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-1-30-44.
5. Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N., Goryachkina V.L. *Atlas po gistologii, tsitologii i embriologii* [Atlas of Histology, Cytology and Embryology]. Moscow, MIA Publ., 2002, 374 p.
6. Myadelets O.D., Alaskevich V.P. *Morfofunktsional'naya dermatologiya* [Morphofunctional dermatology]. Moscow, Medlit Publ., 2021, 744 p.
7. Samtsov A.V., Barbinov V.V. *Dermatovenerologiya* [Dermatovenereology]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2008, 352 p.
8. Trunova G.V., Nozdryn V.I. *Sposoby morfologicheskoi identifikatsii stadii tsikla smeny volos* [Methods of morphological identification of the stages of the hair change cycle]. *Morfologiya*, 2016, vol. 149, no. 2, pp. 77–84. DOI: 10.17816/morph.397667.
9. Adly M.A., Assaf H.A. Analysis of the expression pattern of involucrin in human scalp skin and hair follicles: hair cycle-associated alterations. *Histochem Cell Biol.*, 2012, vol. 138(4), pp. 683–692. DOI: 10.1007/s00418-012-0986-4.
10. Almuhanna N., Wortsmann X., Wohlmuth-Wieser I. et al. Overview of Ultrasound Imaging Applications in Dermatology [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.*, 2021, vol. 25(5), pp. 521–529. DOI: 10.1177/1203475421999326.
11. Al-Nuaimi Y., Baier G., Watson R.E. et al. The cycling hair follicle as an ideal systems biology research model. *Exp Dermatol*, 2010, vol. 19, pp. 707–713.
12. Barcaui E.O., Carvalho A.C., Lopes F.P. et al. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol.*, 2016, vol. 91(3), pp. 262–273. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164446.
13. Barcaui E.O., Carvalho A.C., Pineiro-Maceira J. et al. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. *Radiol Bras.*, 2015, vol. 48(5), pp. 324–329. DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0028.

14. Catalano O., Corvino A., Basile L. et al. Use of new microcirculation software allows the demonstration of dermis vascularization. *J Ultrasound.*, 2023, vol. 26(1), pp. 169–174. DOI: 10.1007/s40477-022-00710-2.
15. Du X., Li Z., Xu W. et al. Diagnostic value of horizontal versus vertical sections for scarring and non-scarring alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol.*, 2016, vol. 26(4), pp. 361–369. DOI: 10.1684/ejd.2016.2797.
16. El-Zawahry B.M., El Hanafy M., Bassiouny D.A. et al. In vivo visualization of hair follicles by ultrasound biomicroscopy in alopecia areata and its correlation with histopathology. *Acta Dermatovenerol Croat.*, 2015, vol. 23(1), pp. 12–18.
17. Izzetti R., Oranges T., Janowska A. et al. The application of ultra-high-frequency ultrasound in dermatology and wound management. *Int J Low Extrem Wounds*, 2020, vol. 19(4), pp. 334–340. DOI: 10.1177/1534734620972815.
18. Jain N., Doshi B., Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J. Trichology*, 2013, vol. 5(4), pp. 170–178. DOI: 10.4103/0974-7753.130385.
19. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 2002, vol. 12(4), pp. 390–399.
20. Kataria S., Dabas P., Saraswathy K.N. et al. Investigating the morphology and genetics of scalp and facial hair characteristics for phenotype prediction. *Sci Justice*, 2023, vol. 63(1), pp. 135–148. DOI: 10.1016/j.scijus.2022.12.002.
21. Kaya İslamoğlu Z.G., Uysal E. A preliminary study on ultrasound techniques applied to cicatricial alopecia. *Skin Res Technol.*, 2019, vol. 25(6), pp. 810–814. DOI: 10.1111/srt.12725.
22. Kolivras A., Thompson C. Primary scalp alopecia: new histopathological tools, new concepts and a practical guide to diagnosis. *J Cutan Pathol.*, 2017, vol. 44(1), pp. 53–69. DOI: 10.1111/cup.12822.
23. Polańska A., Dańczak-Pazdrowska A., Jałowska M. et al. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol.*, 2017, vol. 34(6), pp. 535–542. DOI: 10.5114/ada.2017.72457.
24. Rognoni E, Watt F. Skin Cell Heterogeneity in Development, Wound Healing, and Cancer. *Trends Cell Biol*, 2018, vol. 1433, pp. 1–14.
25. Rossi A., Fortuna M.C., Pranteda G. et al. Clinical, Histological and Trichoscopic Correlations in Scalp Disorders. *Dermatology*, 2015, vol. 231(3), pp. 201–208. DOI: 10.1159/000430909.
26. Schneider S.L., Kohli I., Hamzavi I.H. et al. Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J Am Acad Dermatol.*, 2019, vol. 80(4), pp. 1114–1120. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.042.
27. Sperling L.C. The role of the scalp biopsy in the evaluation of alopecia. *J Am Acad Dermatol.*, 2023, vol. 89(2S), pp. S16–S19. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.05.047.
28. Ten B., Kaya T.İ., Balcı Y. et al. The place of B-mode ultrasonography, shear-wave elastography, and superb microvascular imaging in the pre-diagnosis of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.*, 2022, vol. 21(7), pp. 2962–2970. DOI: 10.1111/jocd.14488.
29. Van Mulder T.J., de Koeijer M., Theeten H. et al. High frequency ultrasound to assess skin thickness in healthy adults. *Vaccine*, 2017, vol. 35(14), pp. 1810–1815. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.07.039.
30. Wortsman X., Wortsman J., Matsuoka L. et al. Sonography in pathologies of scalp and hair. *Br J Radiol.*, 2012, vol. 85(1013), pp. 647–655. DOI: 10.1259/bjrl/22636640.

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

MARIA A. VLASOVA – Cosmetologist, MedEstet LLC, Russia, Nizhnevartovsk (vlasova.masha23@gmail.com).

NATALIA P. SKURATOVA – Post-Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Meditrina LLC, Russia, Cheboksary (skuratova.nataliya@yandex.ru).

Формат цитирования: Диомидова В.Н., Власова М.А., Скуратова Н.П. Оценка морфологии кожи волосистой части головы по данным гистологического и высокочастотного ультразвукового исследования [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2024. – № 2. – С. 78–85. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-78-85.

УДК 616.314.8

ББК 56.6

М. ЧАДДУД, А.В. АНОХИНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ
НА ПРОБЛЕМУ СОХРАНЕНИЯ ТРЕТЬИХ ПОСТОЯННЫХ МОЛЯРОВ
(обзор публикаций)**

Ключевые слова: третьи постоянные моляры, зубы мудрости, ретенция зубов мудрости, удаление зубов мудрости, оценка положения зубов мудрости, влияние зубов мудрости на скученность зубов.

Принято считать, что третьи моляры не имеют большого функционального значения для жевательной системы, и их важность для современных людей ставится под сомнение. В то же время есть мнение, что профилактическое удаление третьих постоянных моляров не обосновано. Дискуссия по вопросам показаний к удалению или сохранению актуальна и имеет практическое значение.

Противоречивость мнений об удалении или сохранении третьих постоянных моляров, отраженных в отечественных и зарубежных публикациях, вызывает определенный научный интерес к изучению современных взглядов на данную проблему.

Цель обзора – изучение современных взглядов на проблему удаления или сохранения третьих постоянных моляров.

Изучены источники публикационных баз данных PubMed, eLIBRARY.RU, The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).

Литературные данные свидетельствуют о том, что основными функциями третьих постоянных моляров являются: ретенция, укрепление, сдерживание вторых моляров от расшатывания при жевательной нагрузке. При правильном положении в зубном ряду после прорезывания третьи постоянные моляры можно использовать как опорные зубы для различных конструкций зубных протезов.

В настоящее время исследователи разных стран наблюдают учащение случаев первичной частичной адентии третьих постоянных моляров, т.е. отсутствие зачатка зуба. Также имеются сведения о дистопии, ретенции и/или аномалии формы коронки и корневой этого зуба. Несмотря на отсутствие симптомов, третьи постоянные моляры могут иметь скрытую патологию, которая может прогрессировать со временем. Систематическое обзорное исследование J.S. Kim et al. не нашло никаких доказательств в пользу или против профилактического удаления «бессимптомных» третьих моляров, заключив, что решения должны приниматься индивидуально, и это решение зависит от нескольких факторов, включая возраст и пол пациента, качество жизни и наличие какой-либо патологии или особенностей положения зуба.

Решение об удалении функционально значимых третьих постоянных моляров должно приниматься индивидуально в каждом клиническом случае по результатам комплексного обследования с учетом возраста и общего состояния пациента. Это требует дальнейших исследований и разработки протокола курации пациента с ретенированными и/или дистопированными зубами мудрости.

Считается, что, с одной стороны, третьи моляры не имеют большого функционального значения для жевательной системы, и их важность для современных людей ставится под сомнение. С другой стороны, третьи постоянные моляры – это зубы, которые имеют относительно высокий уровень сопутствующей боли и заболеваний [41]. Опубликованные исследования свидетельствуют о том, что третьи постоянные моляры несут потенциальную опасность для выравнивания зубных рядов и являются причиной скученности зубов во фронтальном участке нижней челюсти [11, 13, 33].

Так, некоторые авторы рекомендуют профилактическое удаление этих зубов [18, 21]. Однако решение об удалении бессимптомных пораженных третьих моляров нижней челюсти в качестве профилактической меры по-прежнему остается дискуссионным вопросом [19, 22].

Цель обзора – изучение современных взглядов на проблему удаления или сохранения третьих постоянных моляров.

Нами использованы базы публикаций PubMed, eLIBRARY.RU, The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), которые представляют собой крупные агрегаторы научных публикаций по всему миру. По запросу «third molars» было получено 13 192 публикаций. Для более глубокого исследования была выбрана 41 публикация исследователей из различных отечественных и зарубежных периодических научных изданий.

Третьи постоянные моляры, известные как «зубы мудрости», восьмые зубы в зубном ряду обычно прорезываются последними, в возрасте 17–25 лет. Сроки прорезывания этих зубов индивидуальны, зачастую они остаются ретинированными [34].

Принято считать, что третий моляр является рудиментарным по причине уменьшения потребления твёрдой и жёсткой пищи, т.е. изменения рациона современного человека. Зубы мудрости, как и другие зубы человека, закладываются во внутриутробном периоде развития. Их отсутствие не рассматривается как патология, а считается вариантом нормы.

Основной функцией третьих постоянных моляров является функция ретенции, укрепления, сдерживания вторых моляров от расшатывания при жевательной нагрузке. При правильном положении в зубном ряду после прорезывания третьи постоянные моляры можно использовать как опорные зубы для различных конструкций зубных протезов [46].

Нехватка места в челюстной дуге является причиной дистопии зубов мудрости: с наклоном в сторону щеки, языка, соседнего зуба. Дистопированные зубы мудрости создают препятствия для адекватной гигиенической обработки данного участка, следствием чего являются кариес и его осложнения, отложения мягкого и твёрдого зубного налёта. Последние неизбежно приводят к воспалительным заболеваниям (гингивит, пародонтит, перикоронит).

В настоящее время исследователи разных стран наблюдают учащение случаев первичной частичной адентии третьих постоянных моляров, т.е. отсутствие зачатка зуба. Кроме того, есть сведения о дистопии, ретенции и/или аномалии формы коронки и корней этого зуба [42].

Потенциал зубов мудрости вызывать одонтогенные воспалительные процессы в максиллофациальной области является значительной проблемой в клинической практике. Эти инфекции могут привести к таким осложнениям, как кератокистозные одонтогенные опухоли, которые являются новообразованиями, происходящими из одонтогенных тканей [16].

После прорезывания коронки и обнажения одного или обоих медиальных бугров нижнего зуба мудрости слизистая оболочка покрывает его непрорезавшиеся бугры в виде дубликатуры слизистой оболочки – так называемого капюшона. Контаминация слизистой оболочки ретромолярной области значительно превышает таковую на других участках верхней и нижней челюстей. Усугубляет ситуацию травмирование зубом-антагонистом верхней челюсти отёчной и воспаленной слизистой оболочки в виде капюшона при прорезывании зуба мудрости нижней челюсти. Пути распространения одонтогенной инфекции зависят от анатомических особенностей дистального отдела нижней челюсти и, в частности, наличия рыхлой клетчатки в ретромолярной области, между слизистой оболочкой и волокнами щёчной мышцы, а также у заднего края челюстно-подъязычной мышцы и по ходу верхнего сжимателя глотки. Этим обусловлено развитие острого гнойного ретромолярного периостита и околочелюстных абсцессов и флегмон [1].

Причиной госпитализации пациентов по неотложным показаниям явились следующие заболевания: перикоронит (50,2% случаев), острый гнойный периодонтит челюстей (16,9%), хронический периодонтит в стадии обострения (12,7%), а также острый ограниченный одонтогенный остеомиелит, чаще нижней челюсти (3,8%), острый остеомиелит, осложненный абсцессом челюстно-язычного желобка (5,6%), окологлазничными абсцессами и флегмонами (4,2%) или полифлегмонами (2,4% случаев). В ряде случаев (28,2%) причиной госпитализации пациентов послужили осложнения операции удаления зуба мудрости, проводимой в амбулаторных условиях.

Таким образом, необходимо отметить, что в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии до настоящего времени актуальными остаются вопросы оказания помощи при затрудненном прорезывании зубов мудрости. Их ретенция и дистопия определяют развитие воспалительных процессов в ретромолярной области и соседних анатомических образованиях [4].

Результаты исследований анамнеза заболевания позволили выявить, что «причинными» зубами у пациентов с гнойно-воспалительным процессом челюстно-лицевой области чаще явились моляры нижней челюсти, что составило 81,7% (зубы «мудрости» – 39,8%, вторые моляры – 24%, первые моляры – 17,9%). Относительно редко причиной развития одонтогенных флегмон были премоляры нижней челюсти (7,4%), зубы «мудрости» верхней челюсти (3,2%), премоляры верхней челюсти (2,6%), первые и вторые моляры верхней челюсти (1,3%). Полученные результаты согласуются с исследованиями других авторов [5, 8].

Острые гнойные одонтогенные воспалительные процессы окологлазничных тканей могут привести к таким грозным осложнениям, как флегмоны, остеомиелиты челюстей, сепсис и т.д. Эти осложнения становятся причиной инвалидизации и летальности [12].

T. Renton and N. Wilson обнаружили, что у большинства взрослых имеется по четыре зуба мудрости; однако у 8% населения Великобритании они отсутствуют в зубном ряду. Авторы отмечают, что нижние зубы мудрости часто поражаются кариесом в положении частичного прорезывания коронки, т.е. при нефункциональном положении. В 80% случаев пораженные зубы требуют удаления у людей в возрасте до 70 лет [39].

Минерализация третьего постоянного моляра означает процесс развития и укрепления зуба. Минерализация (стадия А) начинается в 7 лет. Авторы большинства наблюдений отмечали 9 лет как средний возраст начальной минерализации вершин зуба [25].

M. Monirifard et al. считают, что стадии кальцификации третьего моляра могут использоваться в качестве предиктора возраста. Авторы находят, что зубы нижней челюсти более надежны для этой цели [36]. В. Kuhnen et al. разработали и опубликовали таблицы оценки возраста на основе стадий минерализации постоянных зубов, включая третьи моляры [29]. Ряд авторов провели исследования для оценки корреляции между хронологическим возрастом и минерализацией третьих постоянных моляров в разных популяциях, таких как иранцы [36] и бразильцы [29].

В целом минерализация третьего постоянного моляра является сложным процессом, на который могут влиять не только генетические, но и экологические факторы, что было доказано результатами двойного исследования G. Trakinienė et al. [43].

Для оценки минерализации третьих постоянных моляров существуют различные системы классификации. Одна из них, которая включает 8 стадий зрелости третьих постоянных моляров, была предложена А. Demirjian et al. [20]. Р. Santosh опубликовал классификацию, основанную на клинической и радиологической оценке нижнего зуба мудрости [40]. Зубы мудрости могут быть классифицированы по их наклону к длинной оси второго моляра (мезиоангулярные, дистеоангулярные или горизонтальные), как указывают R.M. Loureiro et al. [32]. В публикации А. Miclotte et al. приведена классификация Винтера, основанная на оценке состояния третьих постоянных моляров, таких как ретенция, удаленные, прорезавшиеся, отсутствующие, находящиеся в стадии формирования [35]. Кроме того, D.M. Нуат также упоминает классификацию третьих постоянных моляров, которая изначально была основана на их симптомах, степени прорезывания и ретенции (симптоматические или бессимптомные; ретинированные или неретинированные; прорезавшиеся, частично прорезавшиеся или непрорезавшиеся) [24].

Основанная на отношении ретинированного третьего постоянного моляра к ветви нижней челюсти и второму моляру классификация S. KalaiSelvan et al. разделяет положение моляров на три класса [26]:

- класс I: доступное пространство между передней границей восходящей ветви нижней челюсти и дистальной стороной второго моляра достаточно для размещения третьего моляра;
- класс II: пространство между передней границей ветви нижней челюсти и дистальной стороной второго моляра меньше ширины коронки третьего моляра, т.е. часть коронки третьего моляра лежит внутри ветви нижней челюсти;
- класс III: существует абсолютная нехватка пространства и третий моляр лежит полностью в восходящей части ветви нижней челюсти.

Зубы мудрости могут оказаться ретинированными из-за того, что пространство для них может быть ограничено, поэтому они часто не прорезываются или прорезываются частично, оказывая давление на вперёдистоящие зубы. В большинстве случаев это происходит, когда вторые моляры блокируют путь прорезывания третьих моляров и действуют как физический барьер, препятствующий полному прорезыванию [9].

Зубы мудрости, которые не вызывают признаков дискомфорта, симптомов болезненности и поражения околозубных структур во время их прорезывания, называют «бессимптомными». Несмотря на отсутствие симптомов, бессимптомные третьи постоянные моляры могут иметь скрытую патологию, которая может прогрессировать со временем [46].

В ряде публикаций описаны случаи, когда ретинированные третьи постоянные моляры являются причиной отека и воспаления десны, перикоронита вокруг третьих постоянных моляров, кариеса и повреждения корней вторых постоянных моляров, развития кист или опухолей.

Третьи постоянные моляры верхней челюсти могут способствовать деформации зубных рядов, развитию аномалий прикуса, что оказывает негативное влияние на жевательно-речевой аппарат [17] и часто является причиной хронической травмы слизистой оболочки рта, в отдельных наблюдениях приводящих к малигнизации [6]. Кроме того, высокая частота дистопированных третьих постоянных моляров неизбежно приводит к травме слизистой оболочки рта, что является абсолютным показанием к удалению зуба и не противоречит данным С.Н. Гаражи и соавт. [3].

Ретинированные третьи моляры могут не вызывать немедленного дискомфорта и, несмотря на отсутствие симптомов, увеличивать риск поражения вторых моляров, инициировать развитие очага хронической одонтогенной инфекции и прогрессирования системных заболеваний [38].

Исследователями описаны случаи профилактического удаления зубов мудрости у 3409 пациентов по асимптоматическим показаниям (например, ретинированные третьи постоянные моляры). Причина для удаления оставалась неизвестной в 465 случаях (737 третьих моляров). Процент симптоматических показаний (перикоронит, кариес, периапикальная патология и пародонтит) увеличивался с возрастом, в то время как процент операций по причине ретинированных третьих постоянных моляров резко сокращался с возрастом [44].

Недавнее систематическое обзорное исследование J.S. Kim et al. не нашло никаких доказательств в пользу или против профилактического удаления бессимптомных третьих моляров у взрослых. При этом исследователи отметили, что решения должны приниматься индивидуально в каждом случае. Авторы публикаций указывают, что это решение зависит от нескольких факторов, включая возраст и пол пациента, влияние на качество жизни, отягощенность соматической патологией, ретенцию или дистопию зуба мудрости [28].

Перикоронит является наиболее распространенным показанием к удалению третьего постоянного моляра нижней челюсти в младшей возрастной группе, кариес – в группе среднего возраста, в то время как пародонтит является распространенной причиной удаления третьих моляров нижней челюсти у пожилых людей [27]. D. Normando опубликовал свои наблюдения о том, что морбидность, связанная с хирургическим удалением третьих моляров, а также риск осложнений увеличиваются с возрастом, поэтому автор рекомендует учитывать пол и возраст [37]. D.M. Нуат отмечает, что решение об удалении третьего постоянного моляра принимается в изменчивой среде качества жизни пациента и требует регулярного обзора [24].

Значение удаления третьих постоянных моляров для ортодонтического лечения является актуальной темой, часто обсуждаемой среди практикующих стоматологов.

Результаты исследований А.Д. Габдрахманова и соавт. свидетельствуют, что, по данным анкетирования, 85% врачей-стоматологов столкнулись с осложнениями общего характера во время операции удаления зуба. Наиболее частым осложнением являлся обморок (87,1%), 37,1% респондентов сталкивались с коллапсом, 6,5% – с шоком, 6,5% – с гипертоническим кризом, 4,8% – с бронхоспазмом, в 1,6% случаев – с такими тяжелыми осложнениями, как инфаркт миокарда. При этом в половине случаев при развитии общих осложнений возникала необходимость прибегнуть к вызову бригады скорой медицинской помощи [2].

Бактериемия после удаления зуба мудрости, механической чистки зубов, эндодонтического лечения и двусторонней тонзиллэктомии была изучена с использованием лизис-фильтрации образцов крови с последующей аэробной и анаэробной инкубацией. Бактериемия была подтверждена у 100% пациентов после операции удаления зуба, у 70% пациентов – после механической чистки зубов, у 20% пациентов – после эндодонтического лечения и у 55% пациентов – после двусторонней тонзиллэктомии. Анаэробные микроорганизмы выявлялись чаще, чем факультативные анаэробные бактерии. Проведение анестезии и хирургические процедуры увеличивали частоту бактериемии с 15 до 97% (Li X. et al.) [31].

В этих дискуссиях рассматривается несколько аспектов. Один из них – это предотвращение функциональной перегрузки пародонта соседних зубов при их прорезывании и замена отсутствующих моляров и премоляров при их преждевременной потере [14].

Наличие или отсутствие третьих постоянных моляров может влиять на планирование ортодонтического лечения при наличии риска зажатия, связанного с кариесом, перикоронитом и пародонтальными дефектами на дистальной поверхности второго постоянного моляра [37]. Ретенированные или полуретенированные зубы мудрости могут вызвать перегрузку зубного ряда и мезиальный наклон – смещение других зубов. Это может негативно повлиять на результат ортодонтического лечения. В некоторых случаях возникает необходимость удаления зубов мудрости перед началом ортодонтического лечения для предотвращения этих проблем [15].

Важно, чтобы врачи-ортодонты оценивали состояние зубов мудрости и учитывали их при разработке плана лечения для своих пациентов [14, 15, 45].

Процедура планового удаления третьего постоянного моляра часто рекомендуется при планировании протяженных конструкций протезов [23]. Риск повреждения соседних структур при сохранении третьих моляров также может быть фактором показания к их удалению [30].

Е.А. Миронова отмечает, что в практике врача-ортодонта удаление третьих постоянных моляров может быть обусловлено несколькими причинами: нехватка места в зубной дуге, когда третьи моляры передают силу на впереди расположенные зубы; дистопия третьих моляров, когда их удаление может быть необходимо еще на стадии прорезывания; отсутствие сопротивления и нагрузки на зуб после удаления антагониста, что может привести к его дальнейшей дегенерации [7].

В то же время Т.Н. Терехова находит, что удаление третьих постоянных моляров может предотвратить рецидив скученности нижних передних зубов. Она считает, что удаление обеспечивает больше места в зубной дуге, что уменьшает вероятность появления скученности [10].

Однако, как указывает Л.С. Персина, причины скученности зубов могут быть разными для каждого пациента, и в ряде случаев удаление зубов мудрости не дает ожидаемого результата. Только углубленное обследование поможет выявить конкретную причину и назначить соответствующий метод коррекции [9].

Выводы. Исходя из полученных сведений, изученных источников, следует сделать выводы:

1. Третий постоянный моляр, установившийся в зубном ряду, имеет функциональную значимость: он является ретенционным для усиления сдерживания вторых моляров от расшатывания при жевательной нагрузке.

2. Решение об удалении бессимптомных третьих постоянных моляров должно приниматься индивидуально с учетом стоматологического статуса и выявленных факторов риска. Принципиальное значение имеют вид прикуса, возраст пациента, стадия развития третьих моляров, а также вероятность его физиологического прорезывания и функциональной целесообразности.

3. Для получения более ясной картины о принятии решения об удалении или сохранении третьих постоянных моляров необходимо предпринять дальнейшие исследования и разработать протокол показаний.

Литература

1. Бибоева А.О. Затрудненное прорезывание нижнего третьего моляра (перикоронит) // Аллея науки. 2022. № 1(7). С. 55–58.
2. Габдрахманова А.Д., Курасов И.О., Дрегалкина А.А. Осложнения операции удаления зуба // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Междунар. науч.-практ. Конф. молодых учёных и студентов. Екатеринбург: УГМУ, 2022. С. 2444–2448.
3. Гаражи С.Н. Пропедевтика стоматологических заболеваний. Пропедевтика хирургической стоматологии: операция удаления зуба. М.: СтГМУ, 2017. 176 с.
4. Пашков К.А. Зубоврачевание и стоматология в России: основные этапы и направления развития (IX–XX век). Казань: Центр инновационных технологий, 2011. 304 с.
5. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиник Самарского государственного медицинского университета // И.М. Байриков, В.А. Монаков, А.Л. Савельев и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11. С. 100–104.
6. Медицинские, социальные и экономические аспекты затрудненного прорезывания зубов мудрости / А.К. Иорданишвили, Г.А. Васильченко, А.М. Сагалаты и др. // Институт стоматологии. 2011. № 1. С. 28–29.
7. Миронова Е.А. Целесообразность лечения третьих моляров // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. № 11. С. 1579–1581.
8. Нестеров А.В., Лебедев М.В., Захарова И.Ю. Частота и структура гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (по материалам отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко) // Вестник Пензенского государственного университета. 2017. № 1(17). С. 65–72.
9. Персина Л.С. Ортодонтия. Национальное руководство: в 2 т. Т. 2. Лечение зубочелюстных аномалий. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 376 с.
10. Терехова Т.Н. Профилактика тесного положения зубов методом удаления зачатков зубов мудрости // Современная стоматология. 2007. № 1. С. 68–70.
11. Третьи постоянные моляры. Их влияние на зубоальвеолярные дуги / О.И. Арсенина, К.М. Шишкин, М.К. Шишкин и др. // Российская стоматология. 2016. Т. 9, № 2. С. 33–40.
12. Эффективность местного применения антисептического раствора и спрея при лечении периостита челюстей / Д.Д. Ибрагимов, Ф.Ш. Кучкоров, О.А. Рузибаев и др. // Актуальные вопросы современной науки и инноватики: сб. науч. ст. по материалам II Междунар. науч.-практ. конф. (Уфа, 16 июня 2023 г.). Уфа: Научно-издательский центр «Вестник науки», 2023. Ч. 3. С. 30–35.
13. AAOMS. Evidence Based Third Molar Surgery: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2011.
14. Alkharji A.I., Alanazi A.K., Alharbi M.A. et al. The Effect of Third Molar on Orthodontic Treatment: A Systematic Review. *Saudi Journal of Oral and Dental Research*, 2020, vol. 05(11.004), pp. 546–551. DOI: 10.36348/sjodr.2020.v05i11.004.
15. Almpani K., Kolokitha O. Role of third molars in orthodontics. *J. World Journal of Clinical Cases*, 2015, vol. 3(2), pp. 132–140. DOI: 10.12998/wjcc v3.i2.132.
16. Anunciação, Andressa Vitória Tavares Pereira da. Keratistic Odontogenic Tumor: From diagnosis to treatment. *J. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 2020, vol. 2, pp. 85–90.
17. Arriola-Guillén L.E., Aliaga-Del Castillo A, Flores-Mir. Influence of maxillary posterior dentoalveolar discrepancy on angulation of maxillary molars in individuals with skeletal open bite. *J. Prog. Orthod.*, 2016, vol. 17, p. 34.
18. Athil A.R., Faaiz Y.A., Basma K. The Influence of Mandibular Third Molar Position on Distal Caries in Mandibular Second Molar. *J. Journal of Oral and Dental Reseach*, 2015, vol. 1, pp. 16–23. DOI: 10.12816/0017634.
19. Boughner J.C. Maintaining perspective on third molar extraction. *J. Can Dent Assoc*, 2013, vol. 79, d106.
20. Demirjian A., Goldstein H. A new system of dental age assessment. *J. Human biology*, 1973, vol. 35(2), pp. 211–227.
21. Fernandez C.Ch.A., Pereira Ch., Luiz R.R. Third molar agenesis as a potential marker for craniofacial deformities. *J. Archives of Oral Biology*, 2018, vol. 88, pp. 19–23. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.01.010.
22. Ghaemini H., El Nienhuijs M., Toedtling V. et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, vol. 5(5), CD003879. DOI: 10.1002/14651858.pub5.
23. Hatami A., Dreyer C. The extraction of first, second or third permanent molar teeth and its effect on the dentofacial. *J. Australian dental journal*, 2019, vol. 64(4), pp. 302–311. DOI: 10.1111/adj.12716.
24. Hyam D.M. The contemporary management of third molars. *J. Australian Dental Journal*, 2018, vol. 63, pp. 19–26. DOI: 10.1111/adj.12587.
25. Jung Y.H., Cho B.H. Radiographic evaluation of third molar development in 6-to 24-year-olds. *J. Imaging science in dentistry*, 2014, vol. 44(3), pp. 185–191. DOI: 10.5624/isd.2014.44.3.185.

26. KalaiSelvan S., Ganesh S.K.N., Natesh P. et al. Prevalence and pattern of impacted mandibular third molar: An institution-based retrospective. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2020, vol. 2(Suppl 1), pp. 462–467. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_140_20.
27. Kalyani. P., Santhosh Kumar M.P. Indications for removal of mandibular third molars -a retrospective institutional study. *J. Palarch's Journal of Archaeology of Egypt/Egyptology*, 2020, vol. 17(7), pp. 469–482.
28. Kim S.J., Hwang C.J., Park J.H. et al. Surgical removal of asymptomatic impacted third molars: Considerations for orthodontists and oral. *Seminars in Orthodontics*, 2016, vol. 22, pp. 75–83. DOI: 10.1053/j.sodo.2015.10.010.
29. Kuhnen B., Fernandes C.M.D.S., Barros F. et al. Chronology of permanent teeth mineralization in Brazilian individuals: age estimation tables. *BMC Oral Health*, 2023, vol. 23(1), p. 165. DOI: 10.1186/s12903-023-02837-y.
30. Lieselotte D.B., Myrthel V., Reinhilde J. et al. A retrospective cohort study on reasons to retain third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2020, vol. 49(6), pp. 816–821. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.10.003.
31. Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L. et al. Systemic diseases caused by oral infection. *J. Clin Microbiol Re.*, 2000, vol. 13(4), pp. 547–558. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547.
32. Loureiro R.M., Sumi D.V., Tames H.L.V.C. et al. Cross-sectional imaging of third molar-related abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*, 2020, vol. 41(11), pp. 1966–1974. DOI: 10.3174/ajnr.A6747.
33. McArdle L.W., Renton T. The effects of NICE guidelines on the management of third molar teeth. *J British Dental Journal*, 2012, vol. 213, p. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.780.
34. McCoy J. M. Complications of retention: pathology associated with retained third. *J. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2012, vol. 20(2), pp. 177–195. DOI: 10.1016/j.cxom.2012.06.002.
35. Miclotte A., Grommen B., Cadenas de Llano-Pérula M. et al. The effect of first and second premolar extractions on third molars: A retrospective longitudinal study. *J. Journal of dentistry*, 2017, vol. 61, pp. 55–66. DOI: 10.1016/j.jdent.2017.03.007.
36. Monirifard M., Yaraghi N., Vali A. et al. Radiographic assessment of third molars development and it's relation to dental and chronological age in an Iranian. *Dental research journal*, 2015, vol. 12(1), pp. 64–70. DOI: 10.4103/1735-3327.150334.
37. Normando D. Third molars: To extract or not to extract. *J. Dental press journal of orthodontics*, 2015, vol. 20, pp. 17–18. DOI: 10.1590/2176-9451.20.4.017-018.edtcopy.
38. Nunn M.E., Fish M.D., Garcia R.I. et al. Retained asymptomatic third molars and risk for second molar. *Journal of dental research*, 2013, vol. 92(12), pp. 1095–1099. DOI: 10.1177/0022034513509281.
39. Renton T., Wilson N. H. Problems with erupting wisdom teeth: signs, symptoms, and management. *J. British Journal of General Practice*, 2016, vol. 66(649), pp. 606–608. DOI: 10.3399/bjgp16X686509.
40. Santosh P. Impacted mandibular third molars: Review of literature and a proposal of a combined clinical and radiological classification. *J. Annals of medical and health sciences research*, 2015, vol. 5(4), pp. 229–234.
41. Singh N., Chaudhari Sh., Chaudhari R. et al. A radiographic survey of agenesis of the third molar: A panoramic study. *Journal of Forensic Dental Sciences*, 2017, vol. 9(3), pp. 130–134. DOI: 10.4103/jfo.jfds_59_16.
42. Swift J.Q., Nelson W.J. The nature of third molars: are third molars different than other teeth?. *J. Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 2012, vol. 20(2), pp. 159–162. DOI: 10.1016/j.cxom.2012.07.003.
43. Trakiniene G., Andriuskevičiūtė I., Šalomskienė L. et al. Genetic and environmental influences on third molar root mineralization. *Archives of Oral Biology*, 2018, vol. 98, pp. 220–225. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.026.
44. Vranckx M., Fieuws S., Jacobs R. et al. Prophylactic vs. symptomatic third molar removal: effects on patient postoperative morbidity. *J. Evid Based Dent Pract.*, 2021, vol. 21(3), pp. 1–13. DOI: 10.1016/j.jebdp.2021.101582.
45. William R. Proffit. *Contemporary Orthodontics*. Elsevier. Inc., 2018, 744 p.
46. White R.P.Jr., Proffit W.R. Evaluation and management of asymptomatic third molars: Lack of symptoms does not equate to lack of pathology. *J. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, vol. 140(1), pp. 10–16. DOI: 10.1016/j.ajodo.2011.05.007.

ЧАДДУД МОХАМЕД – аспирант кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (chaddued95@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4462-9027>).

АНОХИНА АНТОНИНА ВАСИЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (a_anokhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5134-8590>).

Mohamed CHADDOUD, Antonina V. ANOKHINA

**MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF PRESERVING THE THIRD PERMANENT MOLARS
(review of publications)**

Key words: *third permanent molars, wisdom teeth, retention of wisdom teeth, extraction of wisdom teeth, assessment of wisdom teeth position, influence of wisdom teeth on teeth crowding.*

It is generally believed that the third molars do not have much functional significance for the masticatory system, and their importance for modern people is questioned. At the same time, there is an opinion that the preventive extraction of the third permanent molars is not justified. The discussion on indications for extracting or maintaining is relevant and has practical significance.

The contradictory opinions on extraction or maintaining the third permanent molars, reflected in domestic and foreign publications, cause a certain scientific interest in studying modern views on this problem.

The purpose of the review is to study modern views on the problem of extracting or maintaining the third permanent molars.

The sources of PubMed and eLibrary.RU publication databases, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) were studied.

The literature data indicate that the main functions of the third permanent molars are: impaction, strengthening, and containment of the second molars from becoming loose during masticatory load. In correct position in the dentition after eruption, the third permanent molars can be used as supporting teeth for various denture designs.

Currently, researchers from different countries are observing an increase in cases of primary partial adentia of the third permanent molars, i.e. the absence of a tooth germ. There is also information about dystopia, impaction and/or anomalies in the shape of the crown and roots of this tooth. Despite the absence of symptoms, the third permanent molars may have a latent pathology that may progress over time. A systematic review study by J.S. Kim et al. found no evidence in favor or against preventive extraction of "asymptomatic" third molars, concluding that decisions should be made individually, and this decision depends on several factors, including the patient's age and gender, quality of life and the presence of any pathology or features of the tooth position.

The decision to extract functionally significant third permanent molars should be made individually in each clinical case based on the results of a comprehensive examination, taking into account the age and general condition of the patient. This requires further research and the development of a protocol for curation of a patient with impacted and/or embedded wisdom teeth.

References

1. Biboeva A.O. *Zatrudnennoe prorezyvanie nizhnego tret'ego molyara (perikoronit)* [Difficulty in eruption of the lower third molar (pericoronitis)]. *Alleya nauki*, 2022, no. 1(7), pp. 55–58.
2. Gabdrakhmanova A.D., Kurasov I.O., Dregalkina A.A. *Oslozhneniya operatsii udaleniya zuba* [Complications of tooth extraction surgery]. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoï nauki i zdorovokhraneniya: materialy VII Mezhdunarodnoï nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchēnykh i studentov* [Proc. of 7th Int. Sci. Conf. «Current issues of modern medical science and healthcare»]. Ekaterinburg, Ural State Medical University Publ., 2022, pp. 2444–2448.
3. Garazhi S.N. *Propedevtika stomatologicheskikh zabolevanii. Propedevtika khirurgicheskoi stomatologii: operatsiya udaleniya zuba* [Propaedeutics of dental diseases. Propaedeutics of surgical dentistry: tooth extraction surgery]. Moscow, Stavropol State Medical University Publ., 2017, 176 p.
4. Pashkov K.A. *Zubovrachevanie i stomatologiya v Rossii: osnovnye etapy i napravleniya razvitiya (IX–XX vek)* [Dentistry and dentistry in Russia: main stages and directions of development (19th – 20th centuries)]. Kazan, 2011, 304 p.
5. Bairikov I.M., Monakov V.A., Savel'ev A.L. *Klinicheskii analiz zabolevaemosti odontogennymi flegmonami chelyustno-litsevoi oblasti po dannym otdeleniya chelyustno-litsevoi khirurgii kliniki Samarskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Clinical analysis of the incidence of odontogenic phlegmons of the maxillofacial region according to the Department of Maxillofacial Surgery of Samara State Medical University clinics]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2014, no. 11, pp. 100–104.
6. Iordanishvili A.K., Vasil'chenko G.A., Sagalaty A.M. *Meditsinskie, sotsial'nye i ekonomicheskie aspekty zatrudnennogo prorezyvaniya zubov mudrosti* [Medical, social and economic aspects of difficult eruption of wisdom teeth]. *Institut stomatologii*, 2011, no. 1, pp. 28–29.
7. Mironova E.A. *Tselesobraznost' lecheniya tret'ikh molyarov* [Feasibility of treating third molars]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*, 2017, no. 11, pp. 1579–1581.
8. Nesterov A.V., Lebedev M.V., Zakharova I.Yu. *Chastota i struktura gnoinovospalitel'nykh zabolevanii chelyustno-litsevoi oblasti (po materialam otdeleniya chelyustno-litsevoi khirurgii Penzenskoi*

oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy im. N.N. Burdenko] [Frequency and structure of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area (based on materials from the Department of Maxillofacial Surgery of the Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko)]. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2017, no. 1(17), pp. 65–72.

9. Persina L.S. *Ortodontija: nacional'noe rukovodstvo: v 2 t. T. 2. Lechenie zubocheeljnykh anomalii* [Orthodontics: national guidelines. 2 vols. Vol. 2: Treatment of dental anomalies]. Moscow, GJeOTAR-Media Publ., 2020, 376 p.

10. Terehova T.N. *Profilaktika tesnogo polozheniya zubov metodom udaleniya zachatkov zubov mudrosti* [Prevention of the cramped position of teeth by removing the rudiments of wisdom teeth]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2007, no. 1, pp. 68–70.

11. Arsenina O.I., Shishkin K.M., Shishkin M.K. et al. *Tret'i postojannye molyary. Ikh vliyanie na zuboal'veolyarnye dugi* [The third permanent molars. Their effect on dental alveolar arches]. *Rossiiskaya stomatologiya*, 2016, no. 2, pp. 33–40. DOI: 10.17116/rosstomat20169233-40.

12. Kuchkorov D.D., Ruzibaev F.Sh. et al. *Effektivnost' mestnogo primeneniya antisepticheskogo rastvora i spreya pri lechenii periostita chelyustei* [Efficacy of topical application of antiseptic solution and spray in the treatment of human periostitis]. In: *Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki i innovatiki: sb. nauch. st. po materialam II Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Ufa, 16 iyunya 2023 g.)* [Proc. 2nd Int. Sci. Conf. «Actual Issues of Modern Science and Innovation»]. Уфа, 2023, part 3, pp. 30–35.

13. AAOMS. Evidence Based Third Molar Surgery: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2011.

14. Alkharji A.I., Alanazi A.K., Alharbi M.A. et al. The Effect of Third Molar on Orthodontic Treatment: A Systematic Review. *Saudi Journal of Oral and Dental Research*, 2020, vol. 05(11.004), pp. 546–551. DOI: 10.36348/sjodr.2020.v05i11.004.

15. Almpani K., Kolokitha O. Role of third molars in orthodontics. *J. World Journal of Clinical Cases*, 2015, vol. 3(2), pp. 132–140. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i2.132.

16. Anunciação, Andressa Vitória Tavares Pereira da. Keratistic Odontogenic Tumor: From diagnosis to treatment. *J. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 2020, vol. 2, pp. 85–90.

17. Arriola-Guillén L.E., Aliaga-Del Castillo A, Flores-Mir. Influence of maxillary posterior dentoalveolar discrepancy on angulation of maxillary molars in individuals with skeletal open bite. *J. Prog. Orthod.*, 2016, vol. 17, p. 34.

18. Athil A.R., Faaiz Y.A., Basma K. The Influence of Mandibular Third Molar Position on Distal Caries in Mandibular Second Molar. *J. Journal of Oral and Dental Reseach*, 2015, vol. 1, pp. 16–23. DOI: 10.12816/0017634.

19. Boughner J.C. Maintaining perspective on third molar extraction. *J Can Dent Assoc*, 2013, vol. 79, d106.

20. Demirjian A., Goldstein H. A new system of dental age assessment. *J. Human biology*, 1973, vol. 35(2), pp. 211–227.

21. Fernandez C.Ch.A., Pereira Ch., Luiz R.R. Third molar agenesis as a potential marker for craniofacial deformities. *J Archives of Oral Biology*, 2018, vol. 88, pp. 19–23. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.01.010.

22. Ghaeminia H., El Nienhuijs M., Toedtling V. et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, vol. 5(5), CD003879. DOI: 10.1002/14651858.pub5.

23. Hatami A., Dreyer C. The extraction of first, second or third permanent molar teeth and its effect on the dentofacial. *J. Australian dental journal*, 2019, vol. 64(4), pp. 302–311. DOI: 10.1111/adj.12716.

24. Hyam D.M. The contemporary management of third molars. *J. Australian Dental Journal*, 2018, vol. 63, pp. 19–26. DOI: 10.1111/adj.12587.

25. Jung Y.H., Cho B.H. Radiographic evaluation of third molar development in 6-to 24-year-olds. *J. Imaging science in dentistry*, 2014, vol. 44(3), pp. 185–191. DOI: 10.5624/isd.2014.44.3.185.

26. KalaiSelvan S., Ganesh S.K.N., Natesh P. et al. Prevalence and pattern of impacted mandibular third molar: An institution-based retrospective. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2020, vol. 2(Suppl 1), pp. 462–467. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_140_20.

27. Kalyani. P., Santhosh Kumar M.P. Indications for removal of mandibular third molars -a retrospective institutional study. *J. Palarch's Journal Of Archaeology Of Egypt/Egyptology*, 2020, vol. 17(7), pp. 469–482.

28. Kim S.J., Hwang C.J., Park J.H. et al. Surgical removal of asymptomatic impacted third molars: Considerations for orthodontists and oral. *Seminars in Orthodontics*, 2016, vol. 22, pp. 75–83. DOI: 10.1053/j.sodo.2015.10.010.

29. Kuhnen B., Fernandes C.M.D.S., Barros F. et al. Chronology of permanent teeth mineralization in Brazilian individuals: age estimation tables. *BMC Oral Health*, 2023, vol. 23(1), p. 165. DOI: 10.1186/s12903-023-02837-y.

30. Lieselotte D.B., Myrthel V., Reinhilde J. et al. A retrospective cohort study on reasons to retain third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2020, vol. 49(6), pp. 816–821. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.10.003.

31. Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L. et al. Systemic diseases caused by oral infection. *J. Clin Microbiol Re.*, 2000, vol. 13(4), pp. 547–558. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547.
32. Loureiro R.M., Sumi D.V., Tames H.L.V.C. et al. Cross-sectional imaging of third molar-related abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*, 2020, vol. 41(11), pp. 1966–1974. DOI: 10.3174/ajnr.A6747.
33. McArdle L.W., Renton T. The effects of NICE guidelines on the management of third molar teeth. *J British Dental Journal*, 2012, vol. 213, p. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.780.
34. McCoy J. M. Complications of retention: pathology associated with retained third. *J. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2012, vol. 20(2), pp. 177–195. DOI: 10.1016/j.cxom.2012.06.002.
35. Miclotte A., Grommen B., Cadenas de Llano-Pérula M. et al. The effect of first and second premolar extractions on third molars: A retrospective longitudinal study. *J. Journal of dentistry*, 2017, vol. 61, pp. 55–66. DOI: 10.1016/j.jdent.2017.03.007.
36. Monirifard M., Yaraghi N., Vali A. et al. Radiographic assessment of third molars development and it's relation to dental and chronological age in an Iranian. *Dental research journal*, 2015, vol. 12(1), pp. 64–70. DOI: 10.4103/1735-3327.150334.
37. Normando D. Third molars: To extract or not to extract. *J. Dental press journal of orthodontics*, 2015, vol. 20, pp. 17–18. DOI: 10.1590/2176-9451.20.4.017-018.edtcopy.
38. Nunn M.E., Fish M.D., Garcia R.I. et al. Retained asymptomatic third molars and risk for second molar. *Journal of dental research*, 2013, vol. 92(12), pp. 1095–1099. DOI: 10.1177/0022034513509281.
39. Renton T., Wilson N.H. Problems with erupting wisdom teeth: signs, symptoms, and management. *J. British Journal of General Practice*, 2016, vol. 66(649), pp. 606–608. DOI: 10.3399/bjgp16X686509.
40. Santosh P. Impacted mandibular third molars: Review of literature and a proposal of a combined clinical and radiological classification. *J. Annals of medical and health sciences research*, 2015, vol. 5(4), pp. 229–234.
41. Singh N., Chaudhari Sh., Chaudhari R. et al. A radiographic survey of agenesis of the third molar: A panoramic study. *Journal of Forensic Dental Sciences*, 2017, vol. 9(3), pp. 130–134. DOI: 10.4103/jfo.jfds_59_16.
42. Swift J.Q., Nelson W.J. The nature of third molars: are third molars different than other teeth?. *J. Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 2012, vol. 20(2), pp. 159–162. DOI: 10.1016/j.cxom.2012.07.003.
43. Trakinienė G., Andriuškevičiūtė I., Šalomskienė L. et al. Genetic and environmental influences on third molar root mineralization. *Archives of Oral Biology*, 2018, vol. 98, pp. 220–225. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.026.
44. Vranckx M., Fieuws S., Jacobs R. et al. Prophylactic vs. symptomatic third molar removal: effects on patient postoperative morbidity. *J. Evid Based Dent Pract.*, 2021, vol. 21(3), pp. 1–13. DOI: 10.1016/j.jebdp.2021.101582.
45. William R. Proffit. *Contemporary Orthodontics*. Elsevier. Inc., 2018, 744 p.
46. White R.P.Jr., Proffit W.R. Evaluation and management of asymptomatic third molars: Lack of symptoms does not equate to lack of pathology. *J. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, vol. 140(1), pp. 10–16. DOI: 10.1016/j.ajodo.2011.05.0077.

MOHAMED CHADDOUD – Post-Graduate Student, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (chaddued95@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4462-9027>).

ANTONINA V. ANOKHINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (a_anokhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5134-8590>).

Формат цитирования: Чаддуд М., Анохина А.В. Современные взгляды на проблему сохранения третьих постоянных моляров (обзор публикаций) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 2. – С. 86–96. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/2/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-86-96.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Кувайская, Л.А. Белова, Ю.Д. Удалов, А.А. Киселева, Д.В. Белов КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ФОРМА АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ.....	1
С.И. Кудряшов КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ВЗРОСЛЫХ.....	10
Р.М. Муллахметов, М.В. Плотноков, Е.Е. Фомина, А.В. Максимов УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ НАХОДКИ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ	19
Л.М. Мухаметдинова, М.Г. Тухбатуллин, Е.Е. Фомина ЗНАЧИМОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОГРАФТА.....	27
В.Г. Степанов, Л.А. Тимофеева, Д.Н. Замкова, Л.И. Юсупова, Т.Н. Алешина РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ПРИЗНАКА «КАЛЬЦИФИКАТЫ» В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ СИСТЕМЫ TI-RADS.....	34
Е.Е. Фомина, А.М. Яхин, А.Р. Шавалиева РОЛЬ КТ-ФЛЕБОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ТАЗА У ЖЕНЩИН	42

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.М. Данилова, С.И. Павлова, В.Б. Хобракова ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ИММУНОСУПРЕССИИ	50
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.В. Журавлева, Д.А. Дибров, А.В. Иванова, А.В. Аксенова, Е.А. Гурьянова, Н.С. ПУШКИНА, Т.Л. Смирнова РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ	64
--	----

ОБЗОРЫ

В.Н. Диомидова, М.А. Власова, Н.П. Скуратова ОЦЕНКА МОРФОЛОГИИ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ ПО ДАННЫМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО И ВЫСОКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	78
М. Чаддуд, А.В. Анохина СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ СОХРАНЕНИЯ ТРЕТЬИХ ПОСТОЯННЫХ МОЛЯРОВ (обзор публикаций)	86