



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

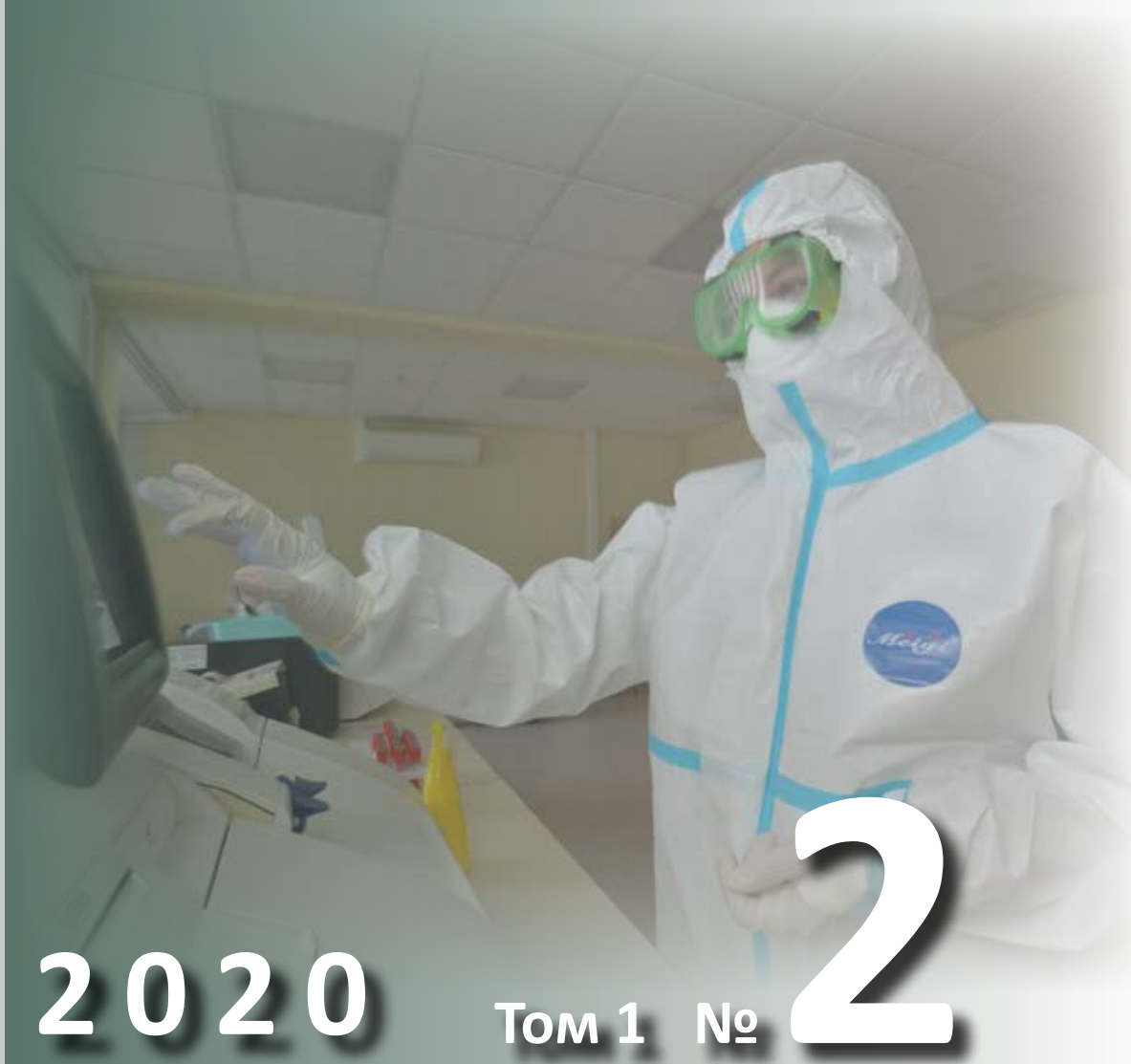
# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

## наука и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2020

Том 1 №

2



ISSN 2658-6681

Зарегистрирован  
Федеральной службой по  
надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций.  
Регистрационный номер  
серия ПИ № ФС77-74606  
от 14.12.2018г.

Выходит раз в три месяца

Журнал индексируется в  
Российском индексе научного  
цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достовер-  
ность информации, содержа-  
щейся в рекламных материа-  
лах, несут рекламодатели.

**Заместитель**

**главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.

**Технический редактор:**

Савельева З.А.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Отпечатано  
в ООО «Красногорская типография»  
143430, Моск. обл., г. Красногорск,  
Коммунальный кв., д.2  
Подписано в печать  
Печать с оригинала автора  
Заказ № . Тираж 1000 экз.  
Формат 60x90/8  
Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>  
Объем печ. л.

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА НАУКА И ПРАКТИКА

**HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE**

Выходит один раз в три месяца

Основан в 2018 г.

**Том 1 • №2 • 2020**

Главный редактор д.м.н. Есипов А.В.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,  
д.м.н. Быков В.И., д.м.н. Васильев А.Ю., д.м.н. Виноградов О.И.,  
д.м.н. Галлямова Ю.А., д.м.н. Гвасалия Б.Р., д.м.н. Дмитращенко А.А.,  
д.м.н. Зиновьева О.Е., член-корр. РАН, д.м.н. Иванов А.М.,  
д.м.н. Иванов Д.В., д.м.н. Казаков С.П., д.м.н. Калининская А.А.,  
д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Кочергин Н.Г., д.м.н. Кочетов А.Г.,  
д.м.н. Крашутский В.Н., д.м.н. Круглова Л.С., д.м.н. Литвиненко И.В.,  
д.м.н. Кохан Е.П., д.м.н. Лищук А.Н., д.м.н. Ломакин М.В.,  
д.м.н. Лубашев Я.А., д.м.н. Масюкова С.А., д.м.н. Мироненко В.А.,  
д.м.н. Овечкини И.Г., д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Ситников Н.В.,  
д.м.н. Скворцов С.В., д.м.н. Столярж А.Б., к.м.н. Такач И.,  
к.м.н. Тарасенко Г.Н., д.м.н. Турзин П.С., д.м.н. Тюков Ю.А.,  
акад. РАН, д.м.н. Ушаков И.Б., д.м.н. Хышов В.Б.,  
д.м.н. Шарاپов Г.Н., д.м.н. Шляфер С.И., д.м.н. Юдин В.Е.,  
д.м.н. Яменсков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications.

Registration number  
series ПИ № ФС77-74606  
om 14.12.2018г.

Issued once every three months

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers.

**Alternates  
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.

**Technical Editor:**

Savelieva Z.A.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»  
143430, Moscow. region, the city of  
Krasnogorsk, Communal square, 2

Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 1000 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m<sup>2</sup>

Volume of the furnace. I

# GOSPITALNAYA MEDICINA

## NAUKA I PRACTIKA

### HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Issued once every three months

Founded in 2018

**Vol. 1 • №2 • 2020**

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

**EDITORIAL BOARD:**

MD, PhD, DSc Amkhadova M.A., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Bykov V.I., MD, PhD, DSc Vasiliev A.Y., MD, PhD, DSc Vinogradov O.I., MD, PhD, DSc Gallyamova Y.A., MD, PhD, DSc Gvasalia B.R., MD, PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., MD, PhD, DSc Zinovieva O.E., Corr. Member RAS, MD, PhD, DSc Ivanov A.M., MD, PhD, DSc Ivanov D.V., MD, PhD, DSc Kazakov S.P., MD, PhD, DSc Kalininskaya A.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kochergin N.G., MD, PhD, DSc Kochetov A.G., MD, PhD, DSc Krasutsky V.V., MD, PhD, DSc Kruglova L.S., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Kokhan E.P., MD, PhD, DSc Litvinenko I.V., MD, PhD, DSc Lomakin M.V., MD, PhD, DSc Lubashev Y.A., MD, PhD, DSc Masyukova S.A., MD, PhD, DSc Mironenko V.A., MD, PhD, DSc Ovechkin I.G., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Skvortsov S.V., MD, PhD, DSc Stolyarge A.B., Cand.Sc. Takach I., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Turzin P.S., MD, PhD, DSc Tyukov Y.A., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., MD, PhD, DSc Shlyfer S.I., MD, PhD, DSc Yudin V.E., MD, PhD, DSc Yamenskov V.V., MD, PhD, DSc Yaroshenko V.P.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

On the placement of advertisements or promotional articles, contact the editorial office of the journal

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая медицина

- Александрович А.С., Зиматкина Т.И., Жмакина Е.Д., Довнар О.С.**  
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ  
СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....5
- Есипов А.В., Кочетов А.Г., Костин А.А., Пешехонов Э.В., Алехнович А.В., Гвасалия Б.Р.,  
Фокин Ю.Н., Карабач И.В., Есипов А.С.**  
ТРАВМА МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ – ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ  
И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ) .....8
- Прокудин М.Ю., Мурзаканова Д.А., Евтухов С.И., Голохвастов С.Ю., Вагнер К.А.,  
Проскуряков А.А., Васиярова Н.М., Цыган Н.В., Емелин А.Ю., Литвиненко И.В.**  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ  
МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ 8 ТИПА .....20
- Кошкарёв М.А., Иволгин А.Ф., Коваленко А.П., Дыскин Д.Е.**  
ГЕМИФАЦИАЛЬНЫЙ СПАЗМ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ .....27
- Круглова Л.С., Грязева Н.В.**  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 (COVID-19) .....33
- Тарасенко Г.Н., Патронов И.В., Кузьмина Ю.В.**  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА НЕТАКИМАБ  
В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА .....40
- Матвиенко В.В., Юдин В.Е., Бучнов А.Д., Будко А.А.**  
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ОСТЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ДОСОПАТИЕЙ .....44

### Профилактическая медицина

- Зиматкина Т.И., Александрович А.С.**  
ОЦЕНКА УРОВНЯ РАДИОТРЕВОЖНОСТИ  
СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА .....48

### Медико-биологические науки

- Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Будко А.А., Гаджиев И.С.**  
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АСТЕНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ АККОМОДАЦИОННОЙ  
АСТЕНОПИИ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО КАБИНЕТА  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ .....52
- Богомолов П.О., Федосьина Е.А., Коблов С.В.**  
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОБИОПАТОВ  
ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (ГЕНОТИП 3)  
И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ .....59

# CONTENT

## Clinical medicine

- Aleksandrovich A.S., Zimatkina T.I., Zhmakina E.D., Dovnar O.S.**  
RADIO BIOLOGICAL JUSTIFICATION AND BEAM REACTIONS AT THE  
COMBINED RADIATION THERAPY OF THE PROSTATE CANCER .....5
- Esipov A.V., Kochetov A.G., Kostin A.A., Peshechonov E.V., Alechnovich A.V., Gvasalia B.R.,  
Fokin Y.N., Karabach I.V., Esipov A.S.**  
GENITOURINARY INJURY – FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSIS AND  
SURGICAL TACTICS (CLINICAL CASE ANALYSIS) .....8
- Prokudin M.Yu., Murzakanova D.A., Evtukhov S.I., Golokhvastov S.Yu., Vagner K.A.,  
Proskuryakov A.A., Vasiyarova N.M., Tsygan N.V., Emelin A.Yu., Litvinenko I.V.**  
DERMATOSCOPY: A METHOD OF NON-INVASIVE DIAGNOSIS  
IN THE PRACTICE OF A DERMATOLOGIST .....20
- Koshkarev M.A., Ivolgin A.F., Kovalenko A.P., Dyskin D.E.**  
HEMIFACIAL SPASM, CURRENT TREATMENT OPTIONS .....27
- Kruglova L.S., Gryazeva N.V.**  
BIOLOGICAL THERAPY IN THE CONTEXT OF A NEW  
CORONAVIRUS INFECTION SARS -COV-2 (COVID-19) .....33
- Tarasenko G.N., Patronov I.V., Kuzmina J.V.**  
DRUG FEATURES NETAKIMAB  
IN THERAPY PSORIASIS .....40
- Matvienko V.V., Yudin V.E., Buchnov A.D., Budko A.A.**  
QUALITY OF LIFE AS AN INDICATOR OF THE EFFECTIVENESS  
OF OSTEOPATHIC TREATMENT OF PATIENTS  
WITH LUMBOSACRAL DORSOPATHY .....44

## Preventive medicine

- Zimatkina T.I., Aleksandrovich A.S.**  
ASSESSMENT OF LEVEL OF RADIO UNEASINESS OF STUDENTS  
OF HIGH MEDICAL SCHOOL .....48

## Medical and biological Sciences

- Ovechkin I.G., Yudin V.E., Budko A.A., Gadzhiev I.S.**  
RECONSTRUCTIVE TREATMENT OF THE ASTHENIC FORM OF ACCOMMODATION  
ASTHENOPIA IN A SPECIALIZED OFFICE FOR MEDICAL REHABILITATION  
OF THE ORGAN OF VISION .....52
- Bogomolov P.O., Fedosina E.A., Koblov S.V.**  
PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATOBIOPATHS  
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (GENOTYPE 3)  
AND POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME .....59

# Клиническая медицина

## Clinical medicine

УДК 616.08:612.014.481.1:616.04

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.78.96.001

*Александрович А.С., Зиматкина Т.И., Жмакина Е.Д., Довнар О.С.*

### РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства образования  
Республики Беларусь*

**Аннотация.** В работе проведено радиобиологическое обоснование и изучены лучевые реакции при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы. Установлено, что увеличения биологически эффективной дозы по данным линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости с  $203,4 \pm 1,0$  Гр до  $250,5 \pm 0,6$  Гр недостаточно для существенного роста частоты биохимического контроля при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы. С увеличением дозы брахитерапии с 8,5 до 10,5 Гр при сочетанной лучевой терапии возрастает частота острых лучевых реакций 1-2 степеней со стороны мочевыделительной системы и кишечника.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радиобиологическое обоснование, сочетанная лучевая терапия.

*Aleksandrovich A.S., Zimatkina T.I., Zhmakina E.D., Dovnar O.S.*

### RADIO BIOLOGICAL JUSTIFICATION AND BEAM REACTIONS AT THE COMBINED RADIATION THERAPY OF THE PROSTATE CANCER

*EE «Grodno State Medical University» Ministry of Education of the Republic of Belarus*

**Abstract.** In work radiobiology, justification is carried out and beam reactions at the combined radiation therapy of a prostate cancer are studied. It is established that increase in biologically effective dose by data linearly - square model of cellular survival from  $203,4 \pm 1,0$  Gr to  $250,5 \pm 0,6$  Gr is not enough for significant growth of frequency of biochemical control at the combined radiation therapy of a prostate cancer. With increase in a dose of brachytherapy from 8,5 the frequency of acute beam reactions of 1-2 degrees from an urinary system and intestines increases up to 10,5 Gr at the combined radiation therapy.

**Keywords:** prostate cancer, radio biological justification, combined radiation therapy

**Актуальность.** Одним из современных высокотехнологичных способов лечения рака предстательной железы (РПЖ) является сочетанная лучевая терапия (СЛТ): дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в сочетании с высокодозной брахитерапией (ВДБ). ВДБ имеет определенные преимущества перед другими высокотехнологичными видами лучевой терапии [3] в связи с избирательным подведением дозы излучения к облучаемому объему, включающему макро- и микроскопические

проявления злокачественной опухоли [3]. Кроме того, учитывая низкий уровень пролиферативной активности РПЖ (отношение  $\alpha/\beta$  1,5), лучевое воздействие крупными фракциям при ВДБ оказывает более положительное влияние на результаты лечения, чем облучение низкой мощностью дозы или обычным фракционированием дозы [5]. Используются различные разовые и суммарные дозы ВДБ при проведении СЛТ при РПЖ, что вызывает необходимость оценки радиобиологического эф-

фекта такого лечения. Известно, что биологический эффект радиации зависит не только от суммарной дозы излучения, но и от дозы за фракцию, мощности дозы, общей длительности лечения. Среди предложенных моделей, позволяющих прогнозировать биологическую эффективность лучевой терапии линейно-квадратичная модель (ЛКМ) была наилучшим образом подтверждена экспериментальными и клиническими данными [5].

В то же время биологическая эффективность сочетанной лучевой терапии с применением ВДБ при этом заболевании остается недостаточно изученной, в том числе в комплексе с андрогенной депривацией.

**Цели.** Оценить биологическую эффективность сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с использованием линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости при различных дозах высокодозной брахитерапии и андрогенной депривации (8,5 Гр; 9,5 Гр; 10,5 Гр) при радикальном лечении рака предстательной железы.

**Материалы и методы.** Проведены наблюдения у 112 пациентов с РПЖ. Возраст 51-77 лет.

Изучался уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) до лечения и через 3 - 6 - 12 - 18 - 24 месяца после окончания СЛТ. Выполнялись также и другие исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных образований. Минск, 2012» [1].

В нашем исследовании для планирования дозового распределения при ВДБ использовалось ультразвуковое исследование. В результате такого планирования дозового распределения предписанная 100% изодоза включала от 67,8% до 97,5% объема предстательной железы, в среднем,  $93,0 \pm 0,7\%$ .

Органы риска: прямая кишка, мочевого пузыря, уретры получили  $75,8 \pm 0,7\%$ ,  $72,5 \pm 2,8\%$ ,  $115,2 \pm 0,2\%$  предписанной дозы.

У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически – аденокарцинома. Локализованный РПЖ (Т2а-с) был в 83 случаях, местно-распространенный – в 29 (Т3а). Во всех случаях локализованный рак был с неблагоприятным прогнозом (стадия Т2с или сумма Глисона > 7, или ПСА > 20нг/мл).

Всем пациентам проводилась телегамматерапия (ТГТ) на область предстательной железы и семенных пузырьков, лимфатических узлов таза в режиме обычного фракционирования дозы до суммарной дозы 40-44 Гр (средняя суммарная доза  $40,5 \pm 0,2$  Гр). ВДБ с иридием 192 проводилась в виде двух имплантаций по 8,5 Гр; 9,5 Гр; 10,5 Гр на предстательную железу до или после ТГТ. Общая длительность СЛТ составляла 41-210 дней, в среднем  $85,1 \pm 2,1$  дня. Все пациенты получали адъ-

ювантную гормонотерапию: флутамид по 0,25 три раза в день внутрь.

Тридцати девяти пациентам СЛТ применялась с ВДБ в разовой дозе 8,5 Гр (первая группа) из них – 24 пациента после андрогенной депривации (двусторонняя орхиэктомия). Тридцати шести пациентам СЛТ использовалась с ВДБ в разовой дозе 9,5 Гр (вторая группа), из них – 15 пациентов после двусторонней орхиэктомии. Тридцати семи пациентам проводилась СЛТ с ВДБ 10,5 Гр, из них у 15 после двусторонней орхиэктомии. Возраст пациентов, длительность лечения, количество пациентов с андрогенной депривацией в рассматриваемых группах не различались статистически достоверно.

Для оценки биологического эффекта при лучевой терапии применялась ЛКМ. ЛКМ получила свое название от уравнения, описывающего фракции выживших клеток, которая представлена линейной ( $\alpha$ ) и квадратичной ( $\beta$ ) зависимостью от дозы. Гибель клеток, обусловленная одномоментными и двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией. Квадратичная часть уравнения описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счет накопления одиночных разрывов. Отношение  $\alpha/\beta$ , измеряемое в единицах «Грэй», представляет собой дозу, при которой  $\alpha$ - и  $\beta$ - компоненты гибели клеток равны:  $\alpha d = \beta d^2$ , отсюда  $d = \alpha/\beta$ . Для клеток рака предстательной железы принимается  $\alpha/\beta = 1,5$  Гр [5]. Отношение  $\alpha/\beta$  для прямой кишки принималось равным 4, а для уретры 3 [2].

Расчет биологически эффективной дозы (BED) для клеток рака предстательной железы, прямой кишки и уретры проводили по формуле, [5]:

$$BED = n_1 d_1 [1 + d_1 / (\alpha/\beta)] + n_2 d_2 [1 + d_2 / (\alpha/\beta)] - d_3 n_3$$

где:  $n_1$  – число фракций телегамматерапии,  $n_2$  – число фракций ВДБ,  $n_3$  – общая длительность лечения в днях,  $d_1$  – доза за фракцию при телегамматерапии,  $d_2$  – доза за фракцию (имплантацию) при ВДБ,  $d_3$  – эквивалентная доза репопуляции клеток рака предстательной железы = 0,1 Гр/день [5],  $n_3$  – общая длительность лечения в днях.

Произведение  $d_3 n_3$  для уретры и прямой кишки не применялось, поскольку считается, что эквивалентная доза репопуляции клеток здоровых тканей в этих условиях равна нулю [5].

Лучевые реакции оценивались по общепринятой классификации.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2010.

**Результаты исследования.** BED в предстательной железе, то есть в зоне опухолевого поражения возросла на 10,2% с  $203,4 \pm 1,0$  Гр в 1-й группе (разовая доза ВДБ в этой группе 8,5 Гр) до  $224,3 \pm 0,6$  Гр,  $p < 0,001$  во 2-й группе (разовая доза ВДБ в этой

группе 9,5 Гр) и до  $250,5 \pm 0,6$  Гр,  $p < 0,001$  в 3-й группе (на 23,1% относительно 1-й группы).

На органы риска: прямую кишку и простатическую часть уретры радиационное воздействие также возросло в этих условиях – BED увеличилась на 8,9% в прямой кишке (с  $95,3 \pm 1,1$  Гр до  $103,8 \pm 1,1$  Гр,  $p < 0,001$ ) и на 9,4% в уретре (с  $148,7 \pm 0,8$  Гр до  $168,9 \pm 0,5$  Гр,  $p < 0,001$ ) во 2-й группе относительно 1-й группы. До  $109,7 \pm 0,2$  Гр ( $p < 0,001$ ) и  $186,2 \pm 0,4$  Гр ( $p < 0,001$ ) в 3-й группе соответственно.

Со стороны кишечника в первой группе лучевые реакции были первой степени в 15 наблюдениях (38,5%), второй степени – в 4 случаях (10,3%).

Во второй группе лучевые реакции первой степени со стороны кишечника были у 22 пациентов (61,0%), в 4 случаях – второй степени (11,0%).

В третьей группе пациентов лучевые реакции первой степени со стороны кишечника были у 22 пациентов (59,5%), в 2 случаях – второй степени (11,0%), в 6 случаях наблюдались реакции 3 степени (16,2%)

Со стороны мочевыделительной системы в первой группе лучевые реакции были первой степени в 15 наблюдениях (86%), второй степени – в 8 случаях (20,5%).

Во второй группе лучевые реакции первой степени со стороны мочевыделительной системы были у 22 пациентов (61,0%), в 5 случаях – второй степени (13,9%).

В третьей группе пациентов лучевые реакции первой степени со стороны мочевыделительной системы были у 28 пациентов (75,7%), в 5 случаях – второй степени (13,5%), в 1 случае наблюдались реакции 3 степени (2,7%).

Биохимический контроль (БК) – отсутствие биохимического рецидива, то есть превышения надипра (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии) на 2,0 нг/мл и более [2]. Рост ПСА, или биохимический рецидив, свидетельствует об активизации болезни и предшествует ее прогрессированию.

В 1-й группе БК в течение 2-х лет составил 29 случаев ( $74,4 \pm 7,0\%$ ). Во второй группе БК в течение 2-х лет был у 32 пациентов ( $88,9 \pm 5,2\%$ ), в 3й группе у 33 пациентов ( $89,2 \pm 5,1\%$ ) что не отличалось статистически достоверно от первой группы. Указанное повышение BED не приводило к статистически достоверному увеличению количества пациентов с отсутствием биохимического рецидива в течение двух лет наблюдения.

Не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты лучевых реакций со стороны мочевыделительной системы и кишечника в сравниваемых группах.

Возможно в нашем исследовании не достигнут

порог биологической эффективности лучевого воздействия для реализации статистически значимого терапевтического эффекта СЛТ при РПЖ. В связи с этим обращают внимание результаты работы [4], которые показывают, что при увеличении BED ( $>268$  Гр) в условиях СЛТ улучшается терапевтический эффект в виде увеличения БК и уменьшения числа локальных рецидивов и отдаленных метастазов.

Указанная эскалация дозы оказалась недостаточной для повышения эффективности СЛТ. Вместе с тем приемлемый уровень лучевых реакций позволяет рассматривать возможность дальнейшего повышения дозы при СЛТ РПЖ.

**Выводы.** Увеличения биологически эффективной дозы по данным линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости с  $203,4 \pm 1,0$  Гр до  $250,5 \pm 0,6$  Гр недостаточно для существенного роста частоты биохимического контроля при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы.

С увеличением дозы брахитерапии с 8,5 до 10,5 Гр при сочетанной лучевой терапии возрастает частота острых лучевых реакций 1-2 степеней со стороны мочевыделительной системы и кишечника.

### Литература

1. Суконко О.Г. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями. Минск; 2012.
2. Armpilla C.I. The determination of radiobiologically optimized half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy implants. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003; 55 (2): 378-385.
3. Chodak G.W. Prostate cancer treatment & management // Medscape [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-treatment> – Date of access: 14.04.2018.
4. Martinez A.A. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011; 79 (2): 363-370.
5. Price P, Sikora K, Illidge T. Mathematical modelling and its application in oncology. Treatment of Cancer. Fifth Ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2008: 58-73.

### Контакты авторов:

Александрович А.С.

e-mail: [aleks\\_as@tut.by](mailto:aleks_as@tut.by)

**Конфликт интересов:** отсутствует



УДК 616-001:616.6:616.07+616.08

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.64.14.002

*Есипов А.В.<sup>1</sup>, Кочетов А.Г.<sup>1</sup>, Костин А.А.<sup>2</sup>, Пешехонов Э.В.<sup>1</sup>, Алехнович А.В.<sup>1</sup>, Гвасалия Б.Р.<sup>1</sup>, Фокин Ю.Н.<sup>1</sup>, Карабач И.В.<sup>1</sup>, Есипов А.С.<sup>1</sup>*

## **ТРАВМА МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ – ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ)**

<sup>1</sup>ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

**Аннотация.** Представлен опыт организации и результаты работы с демонстрацией клинических примеров больных урологического и травматологического центров ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» МО РФ по лечению пострадавших с политравмой, в том числе и с травмой органов мочеполовой системы. Показано, что от своевременной и правильной диагностики, последующей рациональной хирургической тактики и реабилитации, зависят исходы травм. Разработан алгоритм диагностики и хирургической тактики в зависимости от периода травматической болезни, что обуславливает предупреждение развития грозных осложнений и снижение летальности на 3,7%.

**Ключевые слова:** дорожно-транспортное происшествие, мочеполовая система, травма почки, травма уретры, травма мочевого пузыря, травматическая болезнь, алгоритм

*Esipov A.V.<sup>1</sup>, Kochetov A.G.<sup>1</sup>, Kostin A.A.<sup>2</sup>, Peshechonov E.V.<sup>1</sup>, Alechnovich A.V.<sup>1</sup>, Gvasalia B.R.<sup>1</sup>, Fokin Y.N.<sup>1</sup>, Karabach I.V.<sup>1</sup>, Esipov A.S.<sup>1</sup>*

## **GENITOURINARY INJURY – FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSIS AND SURGICAL TACTICS (CLINICAL CASE ANALYSIS)**

<sup>1</sup>FSBI «3rd Central military clinical hospital of A.A.Vishnevsky» the Minister of Defense of Russia

<sup>2</sup>FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Abstract.** The experience of organizing and the results of work with the demonstration of clinical examples of patients from the urological and trauma centers of the FSBI «3rd Central military clinical hospital of A.A. Vishnevsky» the Minister of Defense of Russia for the treatment of victims with polytrauma, including injuries of the genitourinary system. It is shown that the outcomes of injuries depend on timely and correct diagnosis, subsequent rational surgical tactics and rehabilitation. An algorithm for diagnostics and surgical tactics has been developed, depending on the period of traumatic illness, which leads to the prevention of the development of severe complications and a decrease in mortality by 3.7%.

**Keywords:** traffic accident, genitourinary system, kidney injury, urethral injury, bladder injury, traumatic disease, algorithm.

За последние годы травма органов мочеполовой системы (МПС) занимает значительное место в неотложной урологии. 80% пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) имеют сочетанную, в том числе, и урологическую травму [1,3]. Особое значение имеет предупреждение, своевременное выявление и лечение таких грозных осложнений, как травматический и геморрагический шок.

В структуре травм повреждения мочеполовых органов составляют от 2,2% до 10,3%. В мирное время встречаются преимущественно закрытые повреждения, в результате ДТП и природных катастроф. При боевых действиях преобладают открытые ранения (95%) [8].

### Особенности повреждений органов МПС:

- значительные разрушения органа и окру-

жающих тканей, с кровопотерей и шоком;

- сочетанное повреждение других систем и органов, затрудняющее диагностические мероприятия;
- выделение в окружающие ткани мочи, из-за высокой осмотической активности которой, наличия в ней биологически активных веществ, на месте образования мочевых затеков быстро возникают некрозы, флегмоны с нередким исходом в уросепсис [7].

### Классификация травм МПС по ААХТ [2]:

- открытые (кожные покровы повреждены);
- закрытые (повреждения внутренние).

### Урологи также выделяют несколько групп травм МПС:

- повреждения почки;

- повреждения мочеточника;
- повреждения мочевого пузыря;
- мочеиспускательного канала;
- повреждения яичек;
- повреждения полового члена;

#### Ведущие признаки повреждения МПС:

- боль в поясничной области, мошонке или области паха;
- перелом костей таза;
- ссадины или кровоизлияния в поясничной области;
- переломы нижних ребер;
- невозможность мочиться, гематурия;
- пальпируемое образование в животе (гематома)
- увеличение живота в объеме.

#### **Цель исследования**

Разработать алгоритм и оценить эффективность лечения травматического поражения органов МПС в условиях многопрофильного стационара (травматологического центра 1-го уровня).

#### Материалы и результаты исследования

Анализ клинического материала пострадавших на базе 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого за последний период позволил изучить и обобщить результаты консервативного и хирургического лечения изолированных и сочетанных травм органов МПС, выявить особенности их клинического течения в современных условиях. Проведен анализ историй болезни 191 пострадавшего с политравмой при ДТП, из них с поражением органов МПС – 32 случая (16,7%).

На изолированные повреждения почек (рис.1) приходится 65%, на сочетанные повреждения почек и других органов – 35%.

Клиническая картина сочетанных повреждений почек многообразна, что усложняет диагностику. Особенно трудно диагностировать сочетанные повреждения почки и органов брюшной полости [2].

Учитывая наличие современного оборудования (КТ, МРТ, ангиография), пациентам оказывается на современном уровне специализированная урологическая помощь в объемах дообследования, консервативного лечения, оперативного пособия и реабилитации.

#### **Клинический пример**

*Пострадавший О., 1984 г.р., поступил в стационар 26.07.2013 г.*

*Диагноз: Тупая травма левой поясничной области, грудной клетки слева. Ушиб мягких тканей левой поясничной области. Разрыв левой почки. Паранефральная гематома. Макрогематурия.*

*Жалобы при поступлении: на слабость, боли в поясничной области, в левой половине живота с иррадиацией в левую нижнюю конечность, примесь крови в моче.*

*Анамнез: Со слов пациента, в 1.00 25.07.2013 получил травму левой поясничной области, упав с высоты полутора метров на железнодорожный рельс. За медицинской помощью не обращался. В 5.00 25.07.13 отметил примесь крови в моче. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи (СМП), доставлен в урологическое отделение районной больницы (РБ). При УЗИ диагностированы признаки разрыва паренхимы левой почки. При внутривенной урографии данных за нарушение функций обеих почек, верхних мочевых путей нет. Осмотрен травматологом: данных за нарушение целостности позвоночника, ребер нет. Оперативное лечение не предлагалось. Для дальнейшего лечения переведен в ЗЦВКГ им Вишневого. При МРТ от 26.07.13 Почки расположены обычно. Левая почка деформирована, с нечеткостью контуров; на уровне среднего и нижнего сегментов по задней поверхности определяется выбухание бесформенного участка паренхимы за пределы контура почки; кортико-медуллярная дифференциация сглажена. Паранефральная клетчатка слева на значительном протяжении*

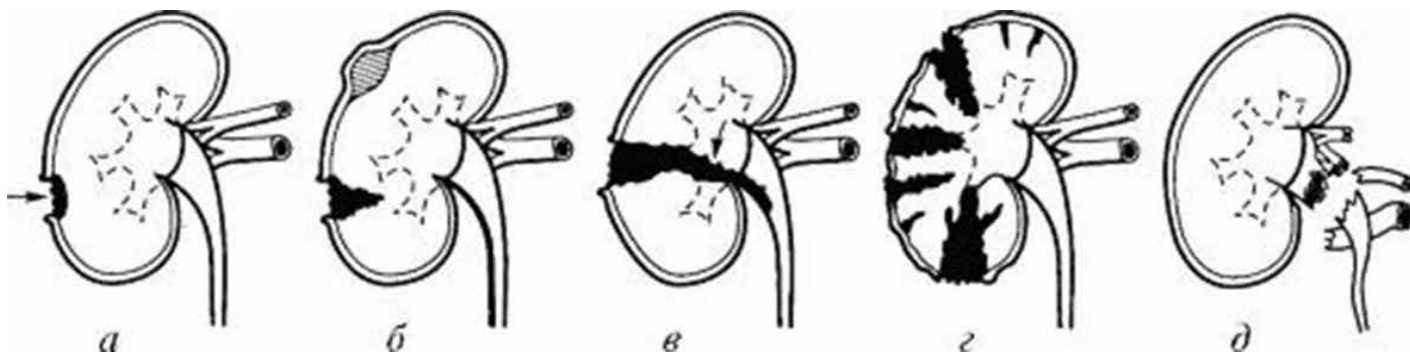


Рис. 1. Виды закрытых повреждений почек (классификация Кюстера): а - повреждение жировой и фиброзной капсул почки с образованием гематомы в паранефральной клетчатке; б - разрывы паренхимы почки, не проникающие в почечные чашки и лоханку; в - разрывы паренхимы, проникающие в почечные чашки и лоханку; г - размождение почки; д - отрыв почки

инфильтрирована и имbibирована кровью, инфильтрация распространяется по ходу почечной ножки (рис. 2). Правая почка – без патологических изменений.

Решение консилиума врачей - показано экстренное хирургическое вмешательство в объеме люмботомии, ревизии забрюшинного пространства.

26.07.13 г. по неотложным показаниям выполнена резекция нижнего полюса левой почки, нефростомия слева. У пациента на операционном столе диагностирован разрыв паренхимы нижнего полюса почки, идущий через нижние группы чашек с повреждением лоханки. Интраоперационно установлена нефропиелoureтеростома, дренаж в забрюшинное пространство слева.

При ушивании использован гемостатический и клеевой материал («Tissucol Kit»), что представлено на рисунке 3. Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей.

Дренаж удален на 4-е сутки по Rg контролем (рисунок 4). Уретральный катетер - на 10-е сутки. Швы сняты на 10-е сутки. Нефростома удалена на 45 сутки. 20.09.13 пациенту был удален нефростомический дренаж слева. При внутривенной и антеградной урографиях через 4 дня после операции затеков контрастного вещества за пределы почки не выявлено (рис. 4). Функция левой почки спустя 3 года удовлетворительная.

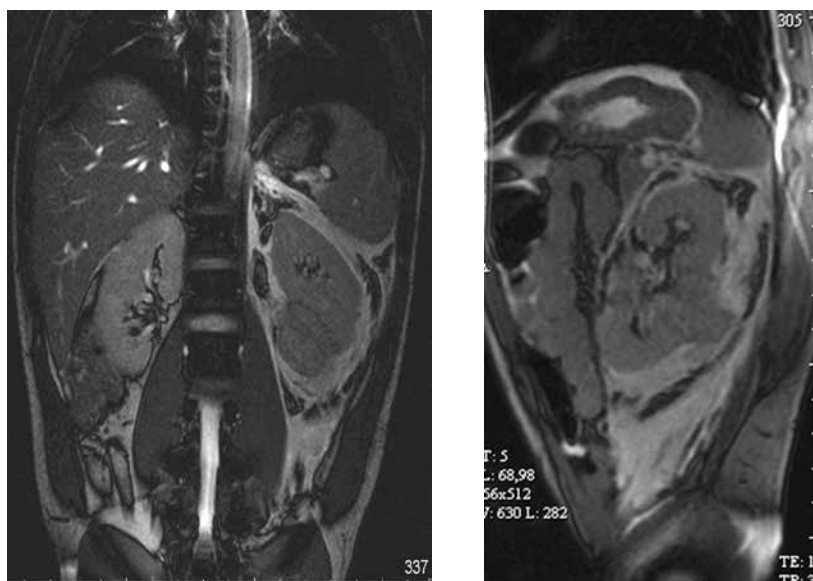


Рис. 2. МРТ- картина разрыва левой почки

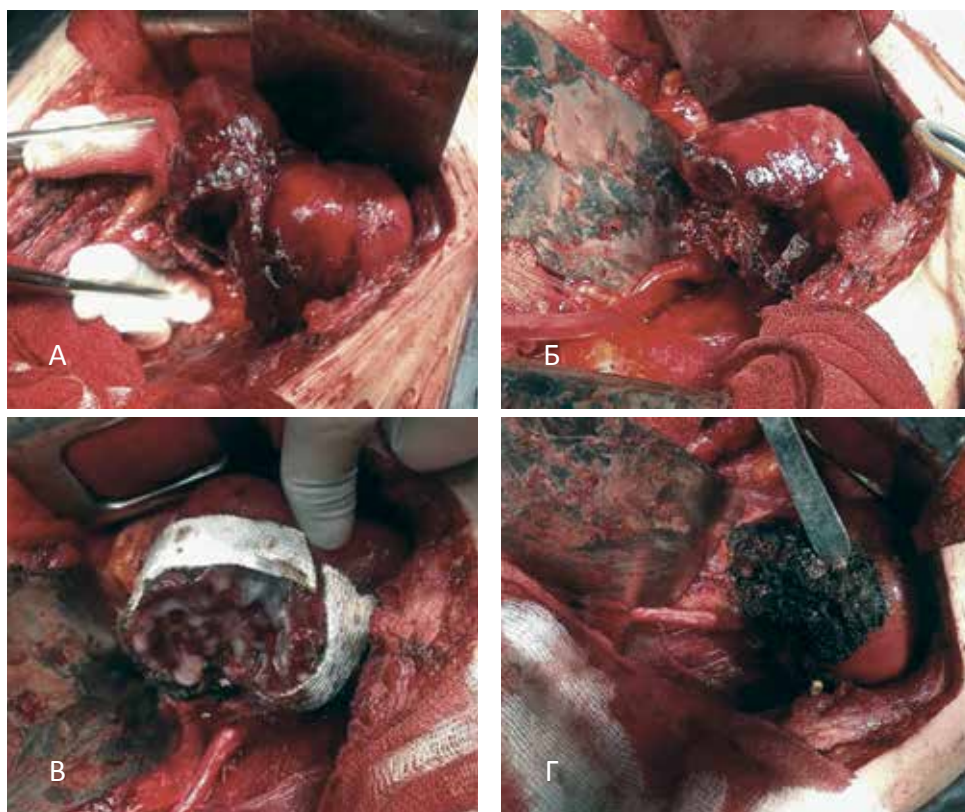


Рис. 3. Люмботомия слева (А), ревизия левой почки (Б), резекция почки с использованием фибринового клея «Tissucol Kit» (В) и гемостатического материала (Г) («SURGICEL NU-KNIT» и «SURGICEL FIBRILLAR»)

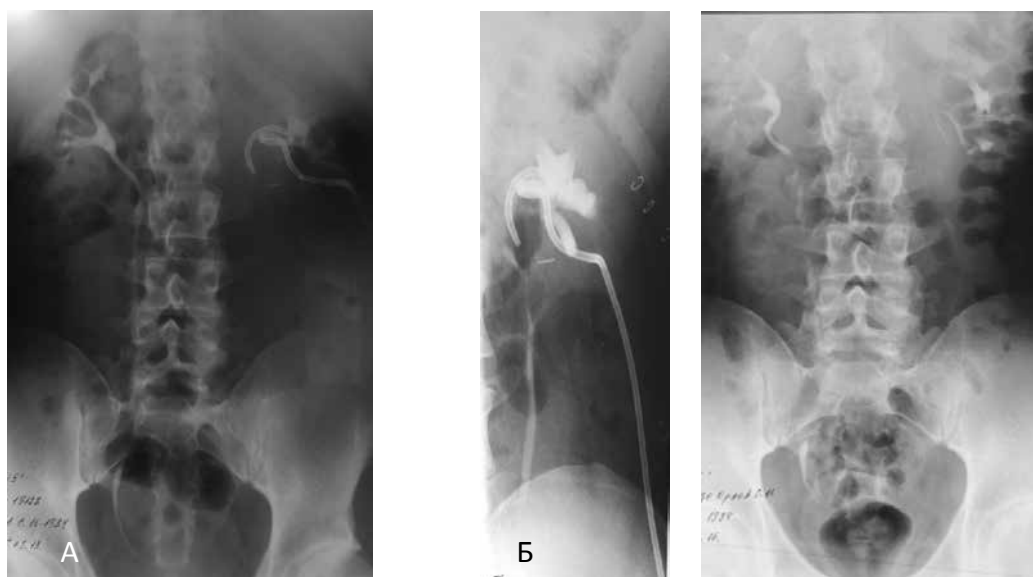


Рис. 4. А) Экскреторная урография после операции (30.07.2013г.) (Б) Экскреторная урография 2016г.

**Травма мочевого пузыря.** В мирное время значительно чаще встречаются закрытые повреждения

мочевого пузыря (МП), которые подразделяют на вне- и внутрибрюшинные (рис. 5, 6).

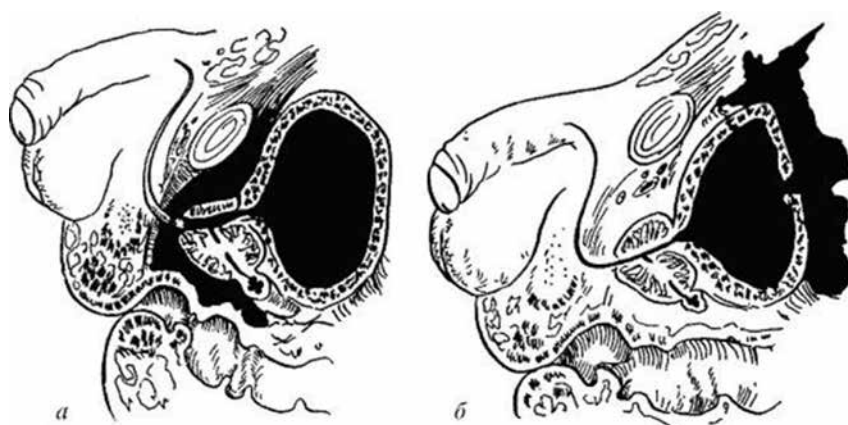


Рис. 5. Повреждения мочевого пузыря: а - внебрюшинный разрыв; б - внутрибрюшинный разрыв

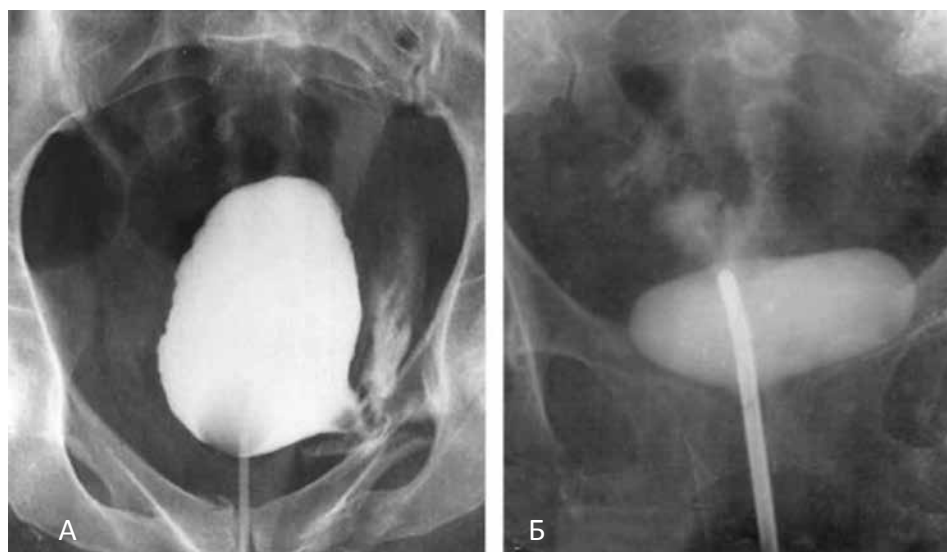


Рис. 6. Восходящие цистограммы: А) -внебрюшинный разрыв мочевого пузыря; Б) - внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря

В 75-90% случаев причины закрытых поврежденных МП – ДТП. Среди травм живота, требующих оперативного лечения, повреждения МП составляют около 2%: закрытые (тупые) повреждения – 67-88%, открытые (проникающие) – 14-33%. При закрытых (тупых) травмах внутрибрюшинные разрывы МП встречаются в 36-39%, внебрюшинные – 55-57%, сочетанные вне- и внутрибрюшинные травмы – 6% наблюдений. При закрытых (тупых) травмах в 35% повреждается купол мочевого пузыря, при открытых (проникающих) повреждениях в 42% - боковые стенки МП [6,9].

У более чем 70% больных с ДТП выявляют переломы костей таза. В свою очередь, при переломах костей таза повреждения МП той или иной степени встречаются в 5-30% наблюдений. Внутрибрюшные разрывы обычно происходят в области верхушки мочевого пузыря, наиболее часто возникают при переполненном в момент травмы мочевом пузыре. Внебрюшинные разрывы более типичны у взрослых и происходят вследствие переломов костей таза или проникающих повреждений [9]. Степень такого повреждения (таб.1) может быть разной: ушиб, неполное (непроникающее) или полное (проникающее) повреждение стенки мочевого пузыря, отрыв мочевого пузыря от мочеиспускательного канала [6].

Таблица 1

## Классификация повреждений мочевого пузыря

Тип	Описание
1	Ушиб МП
2	Внутрибрюшинный разрыв МП
3	Внутристеночная травма МП
4	Внебрюшинный разрыв МП
	А. Простой
	Б. Сложный
5	Комбинированный внутри- и внебрюшинный разрыв МП

**по локализации:** верхушка, тело (передняя, боковая, задняя стенки), дно, шейка пузыря; **по виду повреждений:** ушиб, разрыв (ранение) без повреждения всех слоев стенки; разрыв (ранение) с повре-

ждением всех слоев стенки, разможжение мочевого пузыря; **по отношению к брюшной полости:** внутрибрюшинные, внебрюшинные и смешанные.

Ранения МП в структуре ранений органов МПС (по данным статистики ряда военных конфликтов) достигают 16%, уретры – 10,8%. Следует подчеркнуть, что летальность при ранениях МП достигает 80%, а повреждения уретры в 97% случаев завершаются ее стриктурами. От 80 до 100% ранения МП и уретры носят сочетанный характер [10].

Опыт ряда стационаров показывает, что частота выявления разрыва МП тем выше, чем меньше интервал времени от момента получения травмы до поступления пострадавшего в стационар. По прошествии 12 ч с момента травмы в клинической картине болезни начинают превалировать симптомы перитонита, которые искажают клинические проявления повреждения МП. Диагностическая мысль хирурга должна быть направлена на исключение наиболее часто наблюдаемых причин перитонита. Это требует консультации уролога и проведения инструментальных исследований (цистография в 2-х проекциях, проба Зельдовича после катетеризации МП при невозможности выполнить цистографию, КТ органов малого таза, живота), которые способствуют выявлению травмы МП [11].

Большинство (85-90%) пострадавших с сочетанной травмой поступают в стационар в течение 6 ч после получения травмы, причем две трети из них – в течение первых 2 ч. Практика показывает, что большинство больных с изолированной травмой МП обращаются за стационарной медицинской помощью через 6-12 ч, и только 15-20% пациентов оказываются госпитализированными в течение 6 ч после травмы. Эту большую разницу можно объяснить тем, что изолированное повреждение МП чаще является следствием избиения. Сочетанная травма с повреждением МП чаще возникает при ДТП; такие пострадавшие доставляются в стационар службой скорой помощи с места катастрофы. По мере увеличения времени с момента травмы, интенсивно развиваются тяжелые осложнения, которые нередко маскируют симптомы разрыва МП. Разрыв МП у 15-20% больных является операционной находкой. Среди обращающихся за стационарной помощью через 12 ч после травмы диагноз разрыва МП устанавливают до операции только у 1%. Среди пострадавших с тупой травмой живота источником перитонита нередко является внутрибрюшинное повреждение МП [12].

**Клинический пример.**

Разрыв МП у пациента К., 1969 г.р. Пациент поступил 21.02.2013 г после ДТП в травматологическое отделение госпиталя. Осмотрен урологом, травматологом. МП дренирован уретральным катетером, выполнена восходящая уретроцистография (рис. 7).

Первым этапом пациенту выполнена внешняя фиксация правой бедренной кости штифтом. По-

сле стабилизации состояния пациента через 6 дней совместно с травматологами и урологами выполнено оперативное вмешательство: внутренняя фиксация и стабилизация лонных костей по поводу их перелома (рисунок 8), ревизия и ушивание раны МП, эпицистостомия, дренирование малого таза, герметизация швов мочевого пузыря с помощью фибринового клея «Tissukol Kit» (5 мл). Через 10 дней при цистографии затеков контраста нет, мочевой пузырь герметичен.

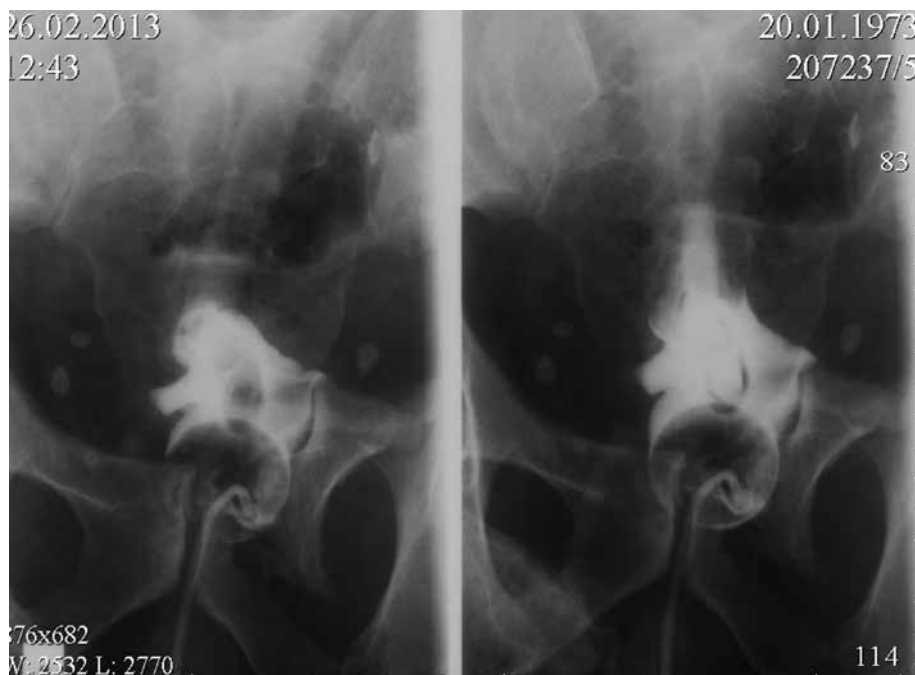


Рис. 7. Пациенту установлен уретральный катетер; выполнена восходящая уретроцистография

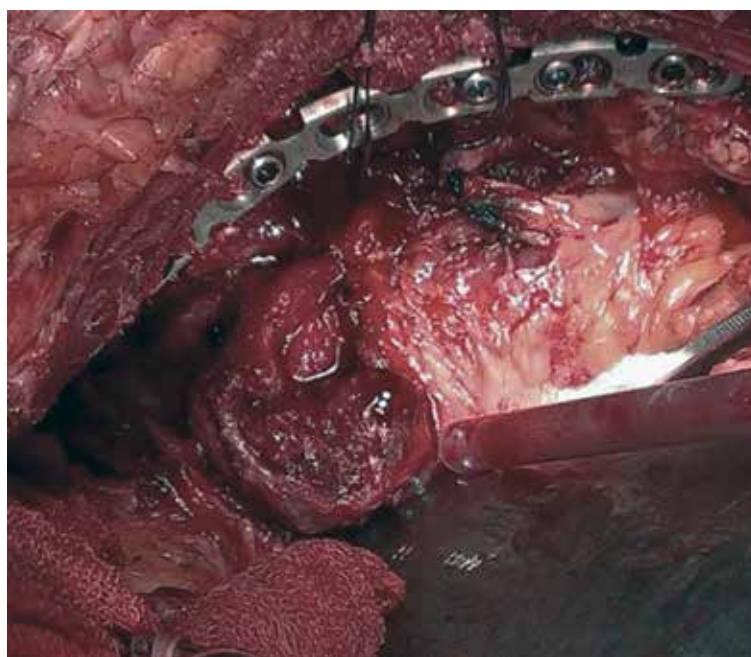


Рис. 8. Внутренняя фиксация и стабилизация лонных костей по поводу их перелома, ревизия и ушивание раны МП

**Травма уретры.** Повреждение мочеиспускательного канала среди всех травм органов МПС в мирное время встречается в 25%; в военное время – от 10 до 25%. Наиболее часто травма уретры сочетается с переломами костей таза, повреждением наружных половых органов, прямой кишки. Среди повреждений органов МПС у мужчин травма мочеиспускательного канала занимает первое место. У женщин такие травмы наблюдаются крайне редко и чаще всего могут быть следствием родовой и хирургической травм. Причиной повреждения мочеиспускательного канала служат различные механические воздействия; первое место занимают переломы костей таза (повреждаются перепончатая и реже простатическая части уретры). При падении промежностью на твердый предмет, ударе в область промежности обычно повреждается бульбозная часть мочеиспускательного канала [13].

**Классификация повреждения уретры по ААХТ [14]:**

– по локализации: повреждения передней (вишячего, мошоночного, промежностного и бульбозного отделов) и задней уретры (мембранозного и простатического);

– по виду повреждения: ушиб, разрыв (ранение) без или с повреждением всех слоев стенки, перерыв уретры, разможнение.

Основной метод распознавания повреждений уретры – уретрография, которая позволяет установить степень, характер и локализацию повреждения, выявить затекание рентген-контрастного вещества в парауретральные ткани.

**Клинический пример.**

*Пострадавший Е., 1992 г.р. Диагноз: посттравматическая облитерация заднего отдела уре-*

*тры. Эпицистостомия от 05.12.14 г.*

*Анамнез: в декабре 2014 г. получил автодорожную травму: множественные закрытые переломы костей таза, разрыв мембранозного отдела уретры. Находился на лечении в ЦРБ с 05.12.14 г. по 31.12.14 г. Диагноз: сочетанная травма: ЗЧМТ, сотрясение головного мозга. Тупая травма живота. Гемоперитонеум. Повреждение брыжейки тонкой кишки. Полный разрыв мембранозного отдела уретры. Закрытые множественные переломы костей таза. ХПН - 1ст. Выполнена операция 05.12.14 г – лапаротомия, ушивание разрыва брыжейки тонкой кишки; цистостомия. Послеоперационный период соответствовал тяжести перенесенного оперативного лечения. С 02.01.15 г по 21.01.15 г пациент находился в отделении урологии ЦРБ, где проводилась антибактериальная, противовоспалительная, симптоматическая терапия. Затем пациент в плановом порядке переведен в ФГБУ 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого.*

*По данным ретроградной уретрографии, антеградной цистографии: выявлено непреодолимое препятствие (облитерация) в дистальном сегменте задней уретры протяженностью до 2 см (рисунок 9).*

*По данным КТ исследования (рис. 10): Отмечается облитерация задней уретры на протяжении около 17 мм. КТ-картина консолидированных переломов лонных костей. Стенки мочевого пузыря неравномерно утолщены, рубцово-спаечные паравезикальные изменения.*

*21.08.15 г. удален уретральный катетер, закрыта цистостома. Восстановлено самостоятельное мочеиспускание; последнее удовлетворительных качеств. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение уролога по месту жительства.*



Рис. 9. Ретроградная уретрография (А), антеградная цистография (Б): облитерация задней уретры

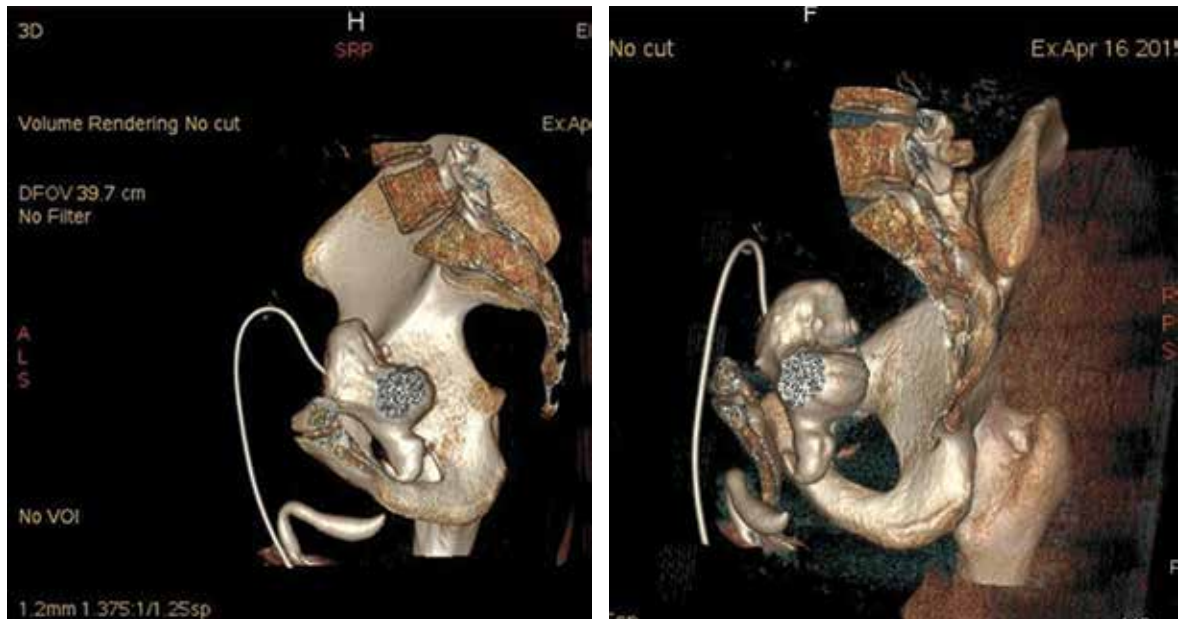


Рис. 10. КТ-картина облитерации заднего отдела уретры

Учитывая данные обследования, пациенту рекомендовано выполнение хирургического лечения в объеме: анастомотической уретропластики (операция Хольцова – Мариона. Этапы операции на рисунках 11,12,13,14,15,16,17.

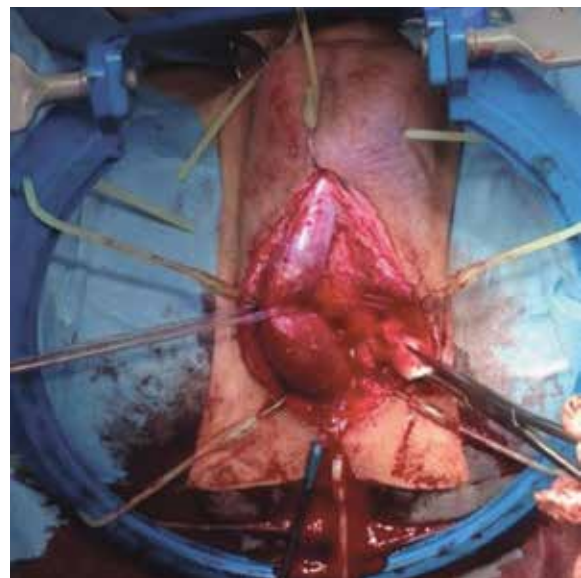
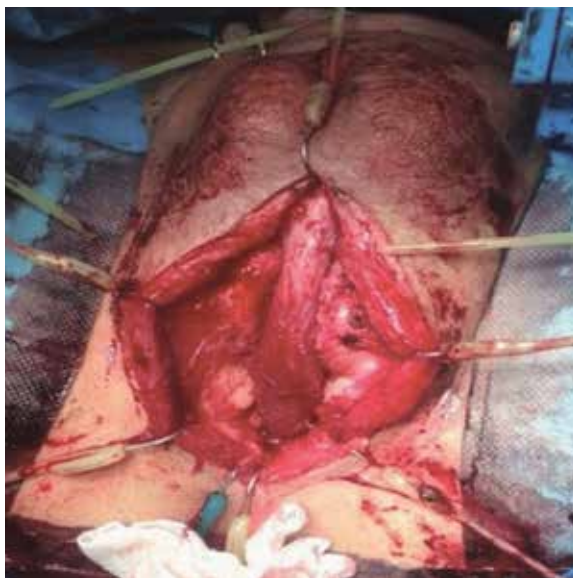


Рис. 11. Остро и тупо выделен бульбозный отдел уретры

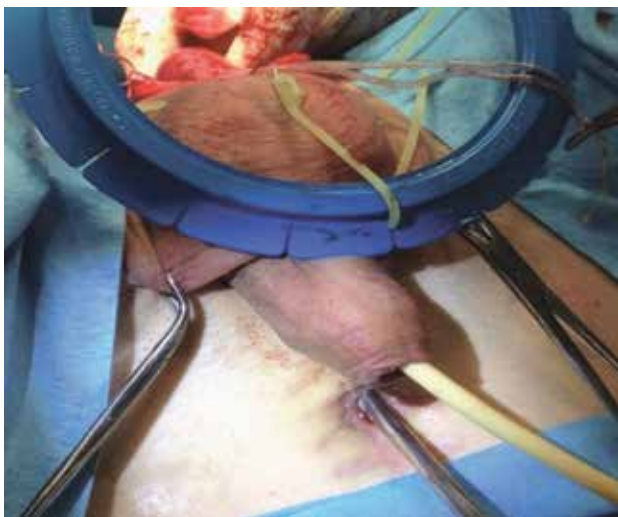


Рис. 12. В уретру введен уретральный катетер, через эпицистостомический свищ введен буж для определения дистального и проксимального участков облитерации





Рис. 13. Пересечение бульбозной уретры (А) в месте облитерации с последующей спатуляцией (Б)

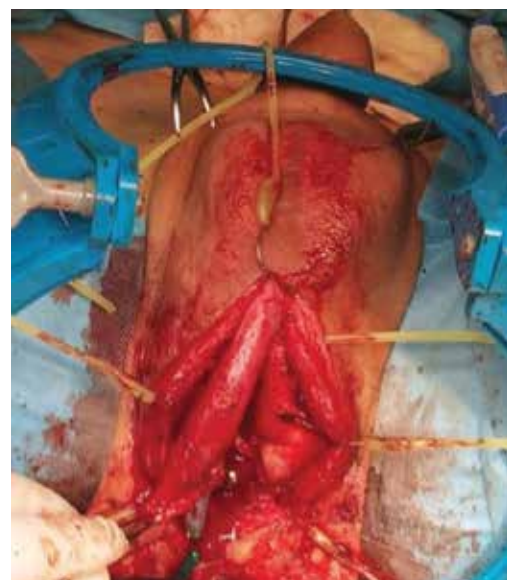


Рис. 14. Вскрытие межкавернозного пространства для устранения натяжения между свободными концами уретры

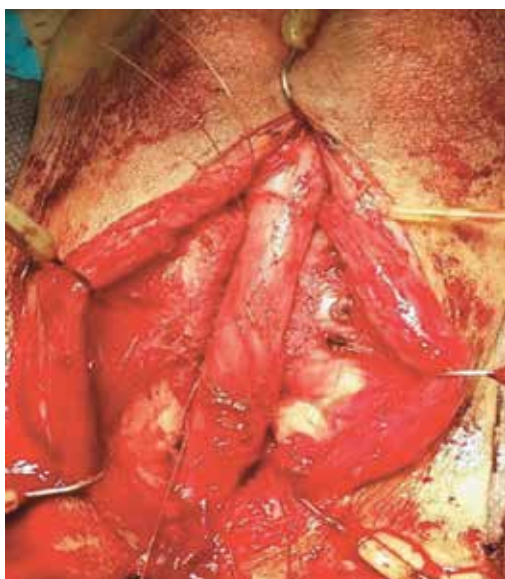


Рис. 15. Выполнен анастомоз между проксимальной и дистальной уретрой



Рис. 16. На окружающие ткани перед ушиванием нанесен гемостатический порошкообразный материал PerClot



Рис. 17. Микционная уретроцистография при выписке пациента

**Травма мошонки.** Повреждения мошонки и ее органов среди всех травм МПС в мирное время встречается в 35%, в военное время в 22-29% [15]. Они могут быть:

Закрытыми:

- Ушиб и поверхностная гематома мошонки
- Ушиб и разрыв яичка и его придатка
- Ушиб и разрыв элементов семенного канатика

Открытыми:

- Ранения мошонки без повреждения ее органов
- С повреждением ее органов
- Отрыв яичка от семенного канатика.

При закрытых повреждениях яичек и придатков целостность мошонки не нарушена. Закрытые травмы возникают при прямом ударе, падении промежностью на твердое тело, т.е. в таких случаях, когда яичко оказывается фиксированным и попадает между травмирующим телом и костями таза. Открытые повреждения яичка и его придатка бывают резаными, колотыми, рваными, часто сопровождаются повреждением полового члена, мочеиспускательного канала, прямой кишки и мочевого пузыря. Ушибы яичка и его придатка легкой степени сопровождаются кровоизлиянием в паренхиму яичка и его придатка с образованием гематом. Нарушение кровоснабжения в результате тромбоза сосудов и сдавления паренхимы гемато-

мой приводит к нарушению сперматогенеза и даже фиброзному перерождению или атрофии яичка.

При больших гематомах и отеке мошонки повреждение яичка диагностировать трудно, особенно если ранение сочетается с травмами других органов. Для определения степени повреждения органов мошонки в настоящее время используют УЗИ и МРТ.

**Травма полового члена.** Наиболее часто повреждения полового члена, главным образом огнестрельные, наблюдаются в военное время. Повреждения полового члена, особенно повлекшие за собой потерю органа или его части, являются не только физическим страданием, но и наносят значительную психическую травму.

Повреждения полового члена подразделяются следующим образом:

- по локализации: уздечка крайней плоти, крайняя плоть, головка полового члена, тело полового члена, корень полового члена;
- по виду повреждения: а) закрытые (ушиб, перелом, вывих, сдавление инородным телом); б) открытые (разрыв уздечки крайней плоти; ранение без повреждения и с повреждением белочной оболочки, пещеристых тел, уретры; скальпирование полового члена; отрыв полового члена).

По результатам проведенной работы, разработан алгоритм помощи при травмах МПС (рис. 18).



Рис. 18. Алгоритм помощи при травмах МПС

**Выводы**

В ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневого» разработана, организована и внедрена система и алгоритм оказания специализированной медицинской помощи при травме органов МПС, в том числе высокотехнологичной помощи пострадавшим в ДТП, сопряженной с региональной и федеральной службами медицины катастроф.

Разработанные и внедренные методики комплексного лечения, позволили снизить летальность при травмах органов мочеполовой системы на 3,7%.

**Литература**

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения. Политравма. - 2015. - № 1. - С. 6-15.
2. Жебентяев А.А., Голдыцкий О.С. Современные методы диагностики и лечения травм органов мочеполовой системы. Пособие. - 2010. - С. 6-13.
3. Иноземцев Е.О., Григорьев Е.Г., Апарцин К.А. Актуальные вопросы хирургии сочетанных повреждений. Политравма. - 2017. - № 1. - С. 14-18.
4. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 672 с.
5. Кочетов А.Г. Становление, итоги, основные направления и перспективы развития урологического центра. Актовая речь в честь 48-й годовщины со дня основания госпиталя и 20-летия урологического центра, 2016. - 130с.
6. Sandler C.M. et al. Lower urinary tract trauma / C.M. Sandler [et al.] // World J. Urol. - 1998. - Vol. 16. - P.69-75.
7. Dreitlein D.A. et al. Genitourinary trauma / D.A. Dreitlein [et al.] // Emerg. Med. Clin. North Am. - 2001. - Vol. 19(3). - P. 569-590.
8. Marekovic Z. et al. Urogenital war injuries / Z. Marekovic [et al.] // Mil. Med. - 1997. - Vol. 162. P. 346 - 348.
9. McConnel J.D. et al. Rupture of the bladder / J.D. McConnel [et al.] // Urol. Clin. North. Am. - 1982. - Vol. 9(2). - P. 293-296.
10. Cass A.S. et al. The multiple injured patient with bladder trauma / A.S. Cass [et al.] // J. Trauma. - 1984. - Vol. 24(8). - P. 731-734.
11. Deck A.J. et al. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture / A.J. Deck [et al.] // J. Urol. - 2000. - Vol. 164(1). - P. 43-46.
12. Haderman S.W. et al. Blunt urinary tract trauma: identifying those patient who require radiological diagnostic studies / S.W. Haderman [et al.] // J. Urol. - 1987. - Vol. 138(1). - P. 99-101.
13. Koraium M.M. et al. Risk factor and mechanism of urethral injury in pelvic fractures / M.M. Koraium [et al.] // Br. J. Urol. - 1996. - Vol. 77(6). - P. 876-880.
14. Moore E.E. et al. Organ injury scaling. III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder and uretra / E.E. Moore [et al.] // J. Trauma. - Vol. 33(3). - P. 337-339.
15. Monga M. et al. Testicular trauma / M. Monga [et al.] // Adolesc. Med. - 1996. - Vol. 7. - P. 141-148..

**Контакты авторов:**

Кочетов А.Г.

e-mail: dr.aleksandr68@yandex.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.853

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.86.55.003

*Прокудин М.Ю.<sup>1</sup>, Мурзаканова Д.А.<sup>1</sup>, Евтухов С.И.<sup>1</sup>, Голохвастов С.Ю.<sup>1</sup>, Вагнер К.А.<sup>1</sup>,  
Проскуряков А.А.<sup>2</sup>, Васиярова Н.М.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,3,4</sup>, Емелин А.Ю.<sup>1</sup>, Литвиненко И.В.<sup>1</sup>*

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ 8 ТИПА**

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Филиал №5 ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, г. Сергиев Посад

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» г. Москва

<sup>4</sup> ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина

**Аннотация.** Представлен анализ клинического случая прогрессирующей миоклонической эпилепсии 8 типа у 22-летней пациентки (дебют заболевания в возрасте 6 лет) с подробным рассмотрением этапности развития клинической картины заболевания. Обобщены данные современной литературы по вопросам клинического полиморфизма, морфологических особенностей и генетических аспектов прогрессирующей миоклонической эпилепсии. Особое внимание уделено возможностям дифференциальной диагностики с синдромосходными заболеваниями, относящимися к прогрессирующим миоклоническим эпилепсиям. В анализе клинического случая был сделан акцент на оценке неврологического статуса, когнитивных функций, данных электроэнцефалографии, а также генетического исследования на панель наследственных форм эпилепсии. На этом этапе диагностики была выявлена гетерозиготная мутация в гене, кодирующем церамидсинтазу-1 – трансмембранный белок, участвующий в синтезе церамидов, которые являются предшественниками сфинголипидов и играют важную роль в передаче нервных импульсов, росте, пролиферации, дифференцировке и программированной гибели клеток. Снижение уровня церамидов на фоне данной мутации характерно для многих нейродегенеративных заболеваний. Выявление гетерозиготной мутации в гене, кодирующем церамидсинтазу-1, в совокупности с данными клинической картины и результатами инструментальной диагностики позволили диагностировать прогрессирующую миоклоническую эпилепсию 8 типа. Представленный клинический случай имеет практическую важность в связи с трудностью диагностики прогрессирующей миоклонической эпилепсии, особенно на ранних стадиях заболевания, а также сложностью выбора тактики лечения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, миоклонус, наследственная эпилепсия, ювенильная миоклоническая эпилепсия, электроэнцефалография, церамидсинтаза, церамиды.

*Prokudin M.Yu.<sup>1</sup>, Murzakanova D.A.<sup>1</sup>, Evtukhov S.I.<sup>1</sup>, Golokhvastov S.Yu.<sup>1</sup>, Vagner K.A.<sup>1</sup>,  
Proskuryakov A.A.<sup>2</sup>, Vasiyarova N.M.<sup>1</sup>, Tsygan N.V.<sup>1,3,4</sup>, Emelin A.Yu.<sup>1</sup>, Litvinenko I.V.<sup>1</sup>*

## **DERMATOSCOPY: A METHOD OF NON-INVASIVE DIAGNOSIS IN THE PRACTICE OF A DERMATOLOGIST**

<sup>1</sup> Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Filial Branch No. 5 of FSBI «3rd Central military clinical hospital of A.A.Vishnevsky» the Minister of Defense of Russia, Sergiev Posad

<sup>3</sup> FSBI NRC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

<sup>4</sup> NRC «Kurchatov Institute» – PNPI, Gatchina, Russia

**Abstract.** The article presents the clinical case of progressive myoclonic epilepsy type 8 in 22-year-old woman (the onset of the disease at the age of 6 years) with the detailed analysis of the staged clinical course of the disease. The contemporary literature review of clinical polymorphism, morphological features, and genetic aspects of progressive myoclonic epilepsy is also presented. The possibilities of differential diagnosis of progressive myoclonic epilepsy with syndrome-like diseases are highlighted. In the clinical case diagnostics included evaluation of neurological status, cognitive functions, electroencephalography data, as well as genetic studies on the panel of hereditary forms of epilepsy. The heterozygous mutation was identified in the gene encoding ceramide synthase-1, the transmembrane protein involved in the synthesis of ceramides, which are the precursors of sphingolipids and play an important role in the transmission of nerve impulses.

*growth, proliferation, differentiation and programmed cell death. A decrease of the ceramides due to this mutation is characteristic of many neurodegenerative diseases. The detection of a heterozygous mutation in the gene encoding ceramid synthase-1, along with the clinical data and investigations results were sufficient to diagnose progressive myoclonic epilepsy type 8. The presented clinical case is of practical importance due to the difficulty in diagnosing progressive myoclonic epilepsy, especially in the early stages of the disease, as well as the difficulty of choosing of the treatment tactics.*

**Keywords:** *epilepsy, progressive myoclonic epilepsy, myoclonus, hereditary epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, electroencephalography, ceramide synthase, ceramides.*

Прогрессирующие миоклонические эпилепсии представляют собой клинически и этиологически гетерогенные генетические заболевания, характеризующиеся миоклонусом, тонико-клоническими приступами и прогрессирующими церебральными расстройствами, главные из которых – атаксия и деменция [1, 2].

Представляем клинический случай, когда на основании неврологического, электроэнцефалографического, нейровизуализационного и генетического исследований был установлен диагноз – прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 8 типа.

*Пациентка А., 22 года. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на длительные эпизоды подёргивания мышц туловища, рук, ног, лица, усиливающиеся при движениях и мыслях о движении в соответствующих группах мышц; нарушение ходьбы, речи.*

*Анамнез:* Дебют заболевания в 6 лет, когда впервые при сохранном сознании после утреннего пробуждения возникли короткие множественные непроизвольные мышечные сокращения в разных группах мышц общей длительностью около 2 мин, различавшиеся по амплитуде и частоте. По результатам консультации невролога установлен диагноз ювенильной миоклонической эпилепсии. Назначено лечение препаратами вальпроевой кислоты. После начала приема вальпроевой кислоты было отмечено быстрое увеличение массы тела, в связи с чем была самостоятельно уменьшена дозировка лекарственного препарата.

*В возрасте 9 лет на уроке физкультуры при падении получила закрытую черепно-мозговую травму (сотрясение головного мозга). Учителем было отмечено появление непроизвольных мышечных сокращений при активных движениях, беге. В возрасте 11 лет после посещения праздничного мероприятия, где использовалась цветомузыка, утром впервые развился генерализованный тонико-клонический приступ. Предложен переход на дуотерапию вальпроевой кислотой и леветирацетамом. Периодически отмечалось улучшение состояния в виде полного отсутствия непроизвольных мышечных сокращений, со слов родителей, «была обычным ребенком». На смену*

*«светлым промежуткам» наступал период, когда непроизвольные мышечные сокращения становились больше по амплитуде и частоте, что затрудняло повседневную деятельность и самообслуживание. Ввиду недостаточного клинического эффекта терапия неоднократно менялась с использованием антиэпилептических препаратов из разных групп: леветирацетам, ламотриджина и топирамата. Стойкой клинической ремиссии не наблюдалось, состояние постепенно ухудшалось, несмотря на изменение терапии. Позже присоединилось нарушение ходьбы вследствие выраженных миоклоний в ногах. Со слов родителей пациентки, наследственность по эпилепсии не отягощена, беременность протекала без особенностей, фебрильных судорог не было.*

*В апреле 2019 г. госпитализирована для обследования и лечения в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. На момент осмотра в неврологическом статусе обращали на себя внимание миоклонические подёргивания мимических мышц, выраженные миоклонии в руках и ногах. Неустойчивость в позе Ромберга без отчетливой латерализации. Координаторные пробы (пальце-носовую, пальце-молоточковую, пяточно-коленную) выполняла с интенционным дрожанием с обеих сторон. Нарушение ходьбы вследствие миоклоний. По данным нейропсихологического тестирования по шкалам MMSE, MoCA и батареи FAB когнитивные функции не были нарушены.*

*Общий клинический и биохимический анализы крови – без патологии.*

*По результатам видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в условиях покоя наблюдалась значительно дезорганизованная замедленная основная активность в виде групп волн, частотой 6,5 колеб./с, амплитудой до 85 мкВ. Модуляции по амплитуде отсутствовали, зональные различия были сглажены. В лобно-центральных отведениях правого и левого полушарий регистрировалась быстрая волновая активность в виде низкочастотного бета-ритма. В фоновой записи очень высоким индексом регистрировалась разрядная генерализованная эпилептиформная активность в виде комплексов «пик-волна»*

с продолжительностью разрядов до 1-1,5 с, частотой до 3-4-5 колеб./с, с амплитудным преобладанием в передних отведениях (амплитудой до 242 мкВ). Разрядная активность на электроэнцефалограмме протекала в большинстве случаев субклинически, а также с миоклониями в руках, голове, ногах. Наряду с этим регистрировались единичные комплексы «острая-медленная» волна в лобно-центральных отведениях левого и/или правого полушарий амплитудой до 142-252 мкВ. При двигательной активности (переход из положения лежа в положение сидя) появлялся и резко увеличивался по интенсивности миоклонус, который вовлекал мышцы рук и ног, туловища.

При проведении фотостимуляции (3, 5, 10, 15, 2-27 Гц) регистрировался фотопароксизмальный ответ в виде разрядной генерализованной эпилептиформной активности с продолжительностью разрядов до 1 с. Клинически при фотостимуляции наблюдались миоклонии век, мышц лица, туловища, рук и ног.

Во сне происходило снижение индекса эпилептиформной активности.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: в лобной области – липома серпа большого мозга, овальной формы, размера 4,9x3,9x7,1 мм.

На заключительном этапе диагностики был выполнен генетический анализ крови в лаборатории молекулярной патологии (г. Москва) на панель наследственных форм эпилепсий исходя из генетических вариаций миоклонических эпилепсий (приложение 1) [3]. По результатам секвенирования была выявлена гетерозиготная мутация CERS1 (Chr19: 18.994.959; p.Ser176Leu), что соответствует прогрессирующей миоклонической эпилепсии 8 типа. В соответствии с установленным диагнозом в качестве антиэпилептической терапии были рекомендованы леветирацетам и клоназепам.

**Обсуждение.** Исходя из самого названия заболевания, миоклонические приступы являются ведущим клиническим проявлением прогрессирующей миоклонической эпилепсии. К группе прогрессирующих миоклонических эпилепсий относятся, в частности, болезнь Унферрихта-Бехтерева-Лундборга, болезнь Лафоры, нейрональный цероидный липофуциноз, миоклоническая эпилепсия с «рваными» красными волокнами (синдром MERRF) [4, 5].

Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 8 типа связана с мутацией в гене CERS1, кодирующем синтез церамидсинтазы-1 (Cers1) – трансмембранного белка эндоплазматического ретикулума, ко-

торый катализирует биосинтез церамида C18 [6]. Церамиды являются предшественниками сложных сфинголипидов, которые играют важную роль в передаче сигналов, росте, пролиферации, дифференцировке и программированной гибели клеток [7]. В центральной нервной системе наиболее высокоэкспрессируемой церамидсинтазой является церамидсинтаза-1, которая в большом количестве присутствует в нейронах коры полушарий мозга, гиппокампа и мозжечка. Снижение уровня церамидов и сфинголипидов связано со многими нейродегенеративными нарушениями, включая нейродегенерацию клеток Пуркинье мозжечка. Кроме того, дефицит церамидсинтазы-1 также связан с накоплением липофуцина с убиквитилованными белками во многих областях мозга [8, 9].

Наиболее часто встречающейся среди прогрессирующих миоклонических эпилепсий является болезнь Унферрихта-Бехтерева-Лундборга, при которой помимо миоклоний зачастую развивается атаксия, так называемый миоклоно-атактический синдром. Неврологические проявления в дебюте заболевания минимальны, интеллектуальный дефицит обычно незначителен, однако присутствует выраженная эмоциональная лабильность. Диагноз основывается на характерном сочетании генерализованных судорожных припадков с прогрессирующим миоклонусом и атаксией при относительной сохранности интеллекта.

По мере прогрессирования ведущего клинического синдрома при прогрессирующей миоклонической эпилепсии нарастает степень выраженности когнитивного дефицита. Известно, что аналогичная стадийность нарушений когнитивных функций описана при достаточно распространенном нейродегенеративном заболевании – болезни Паркинсона [10].

Важно отметить, что в представленном клиническом наблюдении имела место атаксия и отсутствовало снижение когнитивных функций, характерное для прогрессирующей миоклонической эпилепсии 8 типа, что с учетом результатов электроэнцефалографии и нейровизуализации соответствует клинической картине болезни Унферрихта-Бехтерева-Лундборга (приложение 1.). Однако генетическое исследование продемонстрировало отсутствие характерной для болезни Унферрихта-Бехтерева-Лундборга мутации в гене CSTB, ответственном за синтез цистатина-В. Схожая симптоматика наблюдается и при миоклонической эпилепсии с «рваными» красными

волоконнами (MERRF), также относящейся к наследственным митохондриальным энцефаломиопатиям. При MERRF миоклонии сочетаются не только с генерализованными судорожными приступами и атаксией, но и с патогномичными признаками – миопатическим синдромом и наличием в биоптатах скелетных мышц «рваных» красных волокон (ragged red fibers).

Прогрессирующую миоклоническую эпилепсию следует дифференцировать с ювенильной миоклонической эпилепсией. Дебют ювенильной миоклонической эпилепсии, как правило, в подростковом и юношеском возрасте, в то время как первые приступы прогрессирующей миоклонической эпилепсии чаще появляются в детском возрасте. Миоклонические приступы при ювенильной миоклонической эпилепсии характеризуются молниеносными сокращениями в различных группах мышц, они чаще двусторонние, симметричные, единичные или множественные, меняющиеся по амплитуде, нередко возникающие в виде серии залпов, чаще локализуются в плечевом поясе и руках, преимущественно в разгибательных группах мышц. У 20% пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией миоклонические приступы захватывают мышцы ног, при этом пациент испытывает ощущение «внезапного удара под колени», приседает или падает (миоклонически-астатические приступы). Миоклонические приступы возникают или учащаются в первые минуты и часы после пробуждения пациентов [11, 12]. Снижение уровня бодрствования, сонливость, зевота, закрывание глаз нередко повышают вероятность появления приступов в утренние часы в отличие от прогрессирующей миоклонической эпилепсии, где мышечные сокращения не имеют связи со временем и условиями их возникновения. В неврологическом статусе у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, как правило, изменения отсутствуют. Вместе с тем Карлов В.А. и Фрейдкова Н.В. (2010) подчеркивают, что почти у половины пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией наблюдается «мягкая» мозжечковая симптоматика – мышечная гипотония, неуверенность в позе Ромберга, симптом Стюарта-Холмса, – а также в некоторых случаях признаки атрофии мозжечка по данным нейровизуализации [13]. При нейропсихологическом тестировании отсутствуют признаки нарушения когнитивных функций, которые с разной степенью выраженности, вплоть до деменции, присутствуют у пациентов с

прогрессирующей миоклонической эпилепсией. Основопологающим дифференциально-диагностическим критерием также является отсутствие клинического прогрессирования заболевания. Основной электроэнцефалографический паттерн – отсутствие замедления основной активности, наличие коротких разрядов генерализованной быстрой полипик-волновой активности [11], а также абсолютной фотосенситивности [1]. Интересный феномен – появление эпилептиформной активности в момент закрывания глаз (феномен fixation-off photosensitivity) характерен для 7-18% пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, часть из которых не являются фотосенситивными [14]. Подтверждает наличие ювенильной миоклонической эпилепсии генетическое исследование на панель наследственных форм эпилепсий, выявляющее мутации генов EFHC1, GABRA1, CACNB4, GABRD, CLCN2 (табл.). Полная медикаментозная ремиссия достигается примерно у 90% пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, причем в большинстве случаев на монотерапии, хороший эффект имеет назначение препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама [1, 12].

Пациенты с прогрессирующей миоклонической эпилепсией нуждаются в пожизненном клиническом наблюдении, в том числе в пожизненной медикаментозной терапии и комплексной реабилитации [15]. При выборе тактики лечения прогрессирующей миоклонической эпилепсии следует учитывать, что существует ряд лекарственных препаратов, усугубляющих течение заболевания, особенно миоклонической эпилепсии с «рванными» красными волокнами (MERRF), например, препараты вальпроевой кислоты, фенитоин и фосфенитоин, которые способствуют дегенерации мозжечка и, следовательно, усиливают атаксию.

Таким образом, в представленном клиническом случае данные анамнеза и особенности клинической картины (сочетание миоклоний, генерализованных тонико-клонических приступов, мозжечковой атаксии), прогрессирующий характер течения заболевания, замедление основной активности в сочетании с разрядной генерализованной эпилептиформной активностью по результатам электроэнцефалографии, а также низкая эффективность антиэпилептических препаратов позволили установить диагноз «прогрессирующая миоклоническая эпилепсия», а проведенное генетическое исследование – уточнить его как «прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 8 типа».



## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## Генетические вариации миоклонических эпилепсий

Заболевание	Номер фенотипа по ОММ	Возраст дебюта	Клинические особенности	Тип передачи	Номер генома/ локуса по ОММ	Мутация гена
Ювенильная миоклоническая эпилепсия (1-9 тип)	1: 254770 2: 604827 3: 608816 4: 611364 5: 611136 6: 607682 7: 613060 8: 607628 9: 614280	8-20 лет	Отсутствие когнитивных нарушений	Доминантный	1: 608815 5: 137160 6: 601949 7: 137163 8: 600570	1: EFHC1 2: 15q14 3: 6p21 4: 5q12-q14 5: GABRA1 6: CACNB4 7: GABRD 8: CLCN2 9: 2q33-q36
Болезнь Унферрихта-Бехтерева-Лундборга (ПМЭ 1А типа)	254800	6-16 лет	Атаксия, дистония	Рецессивный	601145	CSTB
ПМЭ 1В типа	612437	5-10 лет	Атаксия	Рецессивный	608500	PRICKLE1
Болезнь Лафоры (ПМЭ 2А типа, 2В типа)	254780	8-18 лет	Деменция, нарушения зрения	Рецессивный	А: 607566 В: 608072	А: EPM2A В: NHLRC1
ПМЭ 3 типа	611726	<2 лет	Отставание в развитии	Рецессивный	611725	KCTD7
ПМЭ 4 типа (синдром миоклонус-действия и почечной недостаточности, AMRF)	254900	14-30 лет	Почечная недостаточность	Рецессивный	602257	SCARB2
ПМЭ 6 типа	614018	1-3 года	Атаксия, сенсорная нейропатия	Рецессивный	604027	GOSR2
ПМЭ 7 типа (миоклоническая эпилепсия атаксия вследствие мутации калиевых каналов, MEAK)	616187	6-14 лет	Снижение когнитивной функции	Доминантный	176258	KCNC1
ПМЭ 8 типа	616230	6-16 лет	Деменция	Рецессивный	606919	CERS1
ПМЭ 9 типа	616540	6-7 лет	Нарушение походки	Рецессивный	150341	LMNB2
ПМЭ 10 типа	616640	<10 лет	Спастическая атаксия, снижение когнитивной функции	Рецессивный	616639	PRMD8

Нейрональный цероидный липофуциноз (NCL)	1: 256730 2: 204500 3: 204200 4A: 204300 4B: 162350 5: 256731 6: 601780 7: 610951 8: 600143 9: 609055 10: 610127 11: 614706 12: 606693 13: 615362 14: 611726	Младенческие, подростковые, взрослые формы	Когнитивные нарушения, деменция, атаксия, зрительные нарушения	Рецессивный, доминантный 4B тип)	1: 600722 2: 607998 3: 607042 4A: 606,725 4B: 611,203 5: - 6: 602780 7: 611124 8: 607837 9: ? 10: 116840 11: 138945 12: 610513 13: 603539 14: 611725	CLN1: PPT1 CLN2: TPP1 CLN3: Battenin CLN4A: CLN6 CLN4B: DNAJC5 CLN5: CLN5 CLN6: CLN6 CLN7: MFSD8 CLN8: CLN8 CLN9: ? CLN10: cathepsin D CLN11: GRN CLN12: ATP13A2 CLN13: CTSF CLN14: KCTD7
Сиалидоз I/II типа	256550	0,5-14 лет	Атаксия, умственная отсталость, нарушение зрения	Рецессивный	608272	NEU1
Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (Драве синдром)	607208	<1 года	Умственная отсталость	Доминантный	182389 603415	SCN1A (80%) SCN9A
Труднокура-бельный неонатальный миоклонус (NEIMY-синдром)	617235	с рождения	Хорея, дисфагия, отставание в развитии	Доминантный	602821	KIF5A
Семейная миоклоническая эпилепсия новорожденных	605021	<1 года	-	Рецессивный	613577	TBC1D24
Эпилепсия с миоклоническими приступами (МАЭ) или синдром Дозе	616421	<3 лет	Умственная отсталость	Доминантный	137165	SLC6A1
Спинальная мышечная атрофия с прогрессирующей миоклонической эпилепсией	159950	2-12 лет	Слабость и атрофия, дисфагия	Рецессивный	613468	ASAH1
Синдром Ангельмана	105830	<1 года	Умственная отсталость, афазия, микроцефалия, атаксия	Передача по материнской линии	601623	del15q11.2-q13 Ubiquitin E3 ligase (UBE3A)
Болезнь Гоше, тип III	231000	0,5-50 лет	Паралич взора, деменция, спастичность, паркинсонизм	Рецессивный	606463	GBA
Болезнь Нимана-Пика, тип C	257220	1-55 лет	Деменция, спастичность, атаксия, нарушение речи	Рецессивный	607623	NPC1
GM2-ганглиозидоз I/II/AB типа	272800 268800 272750	Чаще <1 года, реже у взрослых	Слепота, спастичность, деменция	Рецессивный	I: 606869 II: 606873 AB: 613109	I: HEXA II: HEXB AB variant: GM2A

Дефицит транспортера глюкозы I типа	606777	<1 года	Атаксия, спастичность, отставание в развитии	Рецессивный, доминантный	138140	SLC2A1
Доброкачественная семейная миоклоническая эпилепсия взрослых (1-5 типы)	1: 601068 2: 607876 3: 613608 4: 615127 5: 615400	Обычно 37 лет	-	Доминантный	2: 104260 5: 190197	1: 8q24 2: ADRA2B 3: 5p15 4: 3q26.32-q28 5: CNTN2
Миоклоническая эпилепсия с «рваными» красными волокнами (MERRF)	545000	6-48 лет	Миопатия, потеря слуха, атаксия, спастичность	Митохондриальный	590060, 590050, 590040, 590080, 590085, 590070 и др.	MTTK, MTTL1, MTTH, MTTS1, MTTS2, MTF и др.

### Литература

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. / В.А. Карлов. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2019. – 896 с.
- Одинак М.М. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии. / М.М. Одинак, М.Ю. Прокудин, Я.Б. Скиба, А.Г. Труфанов, А.Ю. Ефимцев, С.С. Прокудина, О.Н. Гайкова, Л.С. Онищенко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Том 5, №2. – С. 54-55.
- Eberhardt O. Myoclonic Disorders. / O. Eberhardt, H. Topka // Brain Sci. – 2017. – 7. – P. 103.
- Базилевич С.Н. Вклад В.М. Бехтерева в изучение миоклонус-эпилепсии. / С.Н. Базилевич, М.М. Одинак, А.А. Михайленко, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности. – 2017. – С. 41.
- Kälviäinen R. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. / R. Kälviäinen, J. Khyuppenen, P. Koskenkorva et al. // Epilepsia. – 2008. – 49. – P. 549-556.
- Godeiro Junior C.O. Progressive Myoclonic Epilepsy Type 8 Due to CERS1 Deficiency: A Novel Mutation with Prominent Ataxia. / C.O. Godeiro Junior, T.C. Vale, C.O. de M. Afonso, F. Kok, J.L. Pedroso, O.G. Barsottini // Movement Disorders Clinical Practice. – 2018. – 5(3). – P. 330-332.
- Черешнев В.А. Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток. / В.А. Черешнев, В.Н. Цыган, М.М. Одинак, А.М. Иванов, В.А. Бубнов, Н.В. Цыган / Под ред. Черешнева В.А. – СПб.: Наука, 2011. – 255с.
- Ellaway C.J. Progressive myoclonic epilepsies: Recent genetic advances. / C.J. Ellaway, E.J. Elliott, J. Christodoulou // Journal of Paediatrics and Child Health. – 1997. – 33(2). – P. 91-95.
- Vanni N. Impairment of ceramide synthesis causes a novel progressive myoclonus epilepsy. / N. Vanni, F. Fruscione, E. Ferlazzo, P. Striano, A. Robbiano, M. Traverso, F. Zara // Annals of Neurology. – 2014. – 7(2). – P. 206-212.
- Литвиненко И.В. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.В. Шатова, О.С. Сологуб // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – 3(19). – С. 43-49.
- Мухин К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические изменения при юношеской миоклонической эпилепсии (лекция). / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, Л.Ю. Глухова // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – 9(3). – С. 30-35.
- Мухин К.Ю. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. / К.Ю. Мухин, Н.В. Фрейдкова, Л.Ю. Глухова, О.А. Пылаева, М.Б. Миронов, Н.Е. Кваскова // Русский журнал детской неврологии. – 2015. – 10(4). – С. 7-16.
- Карлов В.А. Юношеская миоклоническая эпилепсия. / В.А. Карлов, Н.В. Фрейдкова // Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. / под ред. В.А. Карлова. – М.: Медицина, 2010. – С. 244-248.
- Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalized epilepsies. / C.P. Panayiotopoulos. – New York: Springer. – 2012. – P. 41-44.
- Карлов В.А. Болезнь Унферрихта-Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение). / В.А. Карлов, И.А. Жидкова, Е.Ю. Мишина, П.Н. Власов, Н.В. Маргосюк, Л.П. Тингаева, Е.М. Перепелова, В.А. Перепелов, Б.П. Гладов, С.А. Труханов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Спецвыпуск 1. – С. 56-61.

### Контакты авторов:

Прокудин М.Ю.

e-mail: prmhail@mail.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.8-009.24:616.08

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.94.78.004

*Кошкарёв М.А.<sup>1</sup>, Иволгин А.Ф.<sup>2</sup>, Коваленко А.П.<sup>3</sup>, Дыскин Д.Е.<sup>3</sup>*

## ГЕМИФАЦИАЛЬНЫЙ СПАЗМ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup> «Лечебно-профилактическое учреждение N3» (ООО Красота и Здоровье), г. Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

**Аннотация.** В статье проведён обзор литературы, показаны этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение гемифациального спазма. Акцентировано внимание на этиопатогенетической терапии, имеющей научную доказательную базу и показавшей эффективность в течение полувекowego периода применения.

**Ключевые слова:** гемифациальный спазм, нейроваскулярный конфликт, микроваскулярная декомпрессия, ботулинический токсин типа А, локальная инъекционная терапия.

*Koshkarev M.A.<sup>1</sup>, Ivolgin A.F.<sup>2</sup>, Kovalenko A.P.<sup>3</sup>, Dyskin D.E.<sup>3</sup>*

## HEMIFACIAL SPASM, CURRENT TREATMENT OPTIONS

<sup>1</sup> Medical and preventive institution N3 (LLC Beauty and Health), Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup> FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.<sup>3</sup> Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

**Abstract.** The article reviews the literature, shows the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of hemifacial spasm. Attention is focused on etiopathogenetic therapy, which has a scientific evidence base and has shown effectiveness over a half-century period of application.

**Keywords:** hemifacial spasm, neurovascular conflict, microvascular decompression, botulinum toxin type A, local injection therapy.

**Введение.** Гемифациальный спазм (лицевой гемиспазм) (hemifacial spasm: hemi – половина, facial – лицевой, spasm – спазм), болезнь Бриссо. Код по МКБ-10: G51.3. Представляет собой простой и стереотипный гиперкинез в виде приступов насильственных (тонических или клонических) сокращений мимических мышц на одной половине лица, при котором сокращения не распространяются за пределы двигательной иннервации лицевого нерва [1]. Коэффициент распространённости гемифациального спазма (ГФС), по данным Миннесотского эпидемиологического исследования 1960-1984 г.г., составляет 7,4 на 100 000 мужчин и 14,5 на 100 000 женщин, дебют обычно наступает в возрасте 40-50 лет [2]. Лица монголоидной расы чаще болеют по сравнению с европеоидами [3]. Это может быть связано с особенностями в строении черепа, а именно – с размерами задней черепной ямки [4].

В 1875 г. F. Schultze у пациента с аневризмой левой позвоночной артерии впервые описал клинику ГФС [5]. Более подробно клиническую картину ГФС описал в 1894 г. французский невролог Е. Brissaud

[6]. Изучением этого заболевания занимались такие известные неврологи, как J.Babinski (1905 г.), R.Wartenberg (1952 г.), С.Н.Давиденков (1956 г.) и др. Американский нейрохирург Р. Jannetta в своих работах в 60-70-х годах XX века доказал роль нейроваскулярного (или вазоневрального) конфликта при ГФС [7, 8].

**Цель исследования.** Показать эффективные методы лечения ГФС.

**Материалы и методы.** Проведён обзор литературы, приведены собственные результаты лечения четырёх пациенток с ГФС.

**Результаты и обсуждение.** Чаще всего встречается первичный ГФС, обусловленный компрессией корешка лицевого нерва в зоне выхода из ствола головного мозга артериальным сосудом (передней или задней нижними мозжечковыми артериями, позвоночной или базилярной артериями, добавочной артерией). К вторичному ГФС могут приводить патологические процессы в области ядра и начальной части корешка лицевого нерва: ОНМК в вертебрально-базиллярном бассейне, демиелинизирую-

щие и инфекционные заболевания головного мозга, опухоли области моста, базальный арахноидит, аневризма или артериовенозная мальформация мостомозжечкового угла, переломы основания черепа и др. При некоторых заболеваниях ГФС может предшествовать развитию невropатии лицевого нерва. Известны и факторы риска, способные инициировать начало заболевания, это атеросклероз и артериальная гипертензия, приводящие к деформации и патологической извитости сосудов. Крайне редко выявляется конфликт лицевого нерва с венозным сосудом [1, 9-12].

ГФС характеризуется стереотипностью клинических проявлений, носит пароксизмальный характер в виде одиночных или серийных коротких быстрых миоклонических подергиваний, наиболее выраженных в круговой мышце глаза, которые, многократно повторяясь, переходят в тонический спазм мимических мышц пораженной половины лица продолжительностью до нескольких секунд-минут. При этом отмечается зажмуривание (прищуривание) глаза (пациент не может видеть этим глазом), подтягивание угла рта вверх, сокращение мышц подбородка и платизмы. Болевой синдром не характерен. Могут быть синкинезии на другой стороне лица. Между пароксизмами лицевых гиперкинезов отмечаются признаки гипертонуса вовлеченных мимических мышц: сужение глазной щели; углубленная, чётче контурирующая носогубная складка; приподнятый угол рта и крыло носа, обеднение мимики. В то же время, при исследовании произвольной сократительной активности мимических мышц имеются субклинические признаки недостаточности ипсилатерального лицевого нерва: симптом «ресниц», слабое оттягивание угла рта при оскале. Периоды, свободные от гиперкинеза, обычно продолжаются не более нескольких минут, при этом нет пареза мышц, нарушения их электровозбудимости, боли. Больным не удаётся волевым усилием сдерживать подергивания мышц лица, нет корректирующих жестов и парадоксальных кинезий, характерных для дистоний. Лишь иногда приступ можно прервать при надавливании на надбровную дугу или другую часть лица. ГФС усиливается при эмоциональном напряжении, провоцируется разговором, улыбкой, едой, зажмуриванием и другими произвольными движениями мимических мышц. [1, 13-15].

В литературе описаны случаи одновременного с ГФС вовлечения других черепных нервов: слуховой нерв (аномалия акустического рефлекса среднего уха выявляется у 50%, снижение слуха у 15% пациентов, реже – чувство шума и щелчков из-за вовлечения *m.stapedius*) [13, 16, 17]; тройничный

нерв с клиникой невралгии – 5% пациентов [18]; сочетание ГФС с блефароспазмом [19].

В основе патогенеза лежит компрессия (раздражение) структур ядра или проксимальной части лицевого нерва. Т.е. механическое воздействие пульсирующего сосуда или иного патологического процесса на структуры нерва (компрессия и демиелинизация нерва с формированием «ложных» синапсов, по которым эктопическая активность может запускаться вследствие механической ирритации в смежных нервных волокнах) с дальнейшим распространением патологических импульсов и развитием спазмов мышц лица [7, 20].

При типичном ГФС дебют заболевания с редких сокращений круговой мышцы глаза, особенно в области нижнего века (ощущения напряжения, подергивания), затем, медленно (годами) прогрессируя, спазмы распространяются на всю половину лица. В течение последующих нескольких месяцев или лет (обычно 1-3 года) вовлекаются другие мышцы, иннервируемые лицевым нервом. В дальнейшем может быть определенная стабилизация гиперкинетического синдрома. При атипичном ГФС дебют заболевания с сокращений мышц щеки, затем также медленно прогрессируя, спазмы распространяется на окологлазную область. При типичном ГФС установлена компрессия сосудом переднекауальной области лицевого и преддверно-улиткового нервов, а при атипичном ГФС - компрессия заднеростральной области этих нервов [14, 21, 22].

Принято выделять клинические формы ГФС:

1. Классическая, когда гиперкинез развивается одновременно в большинстве мышц одной половины лица.

2. Локальная, когда гиперкинезы отмечаются в некоторых мышцах или группе мышц одной половины лица. Как правило, ГФС дебютирует с локальной формы, со временем переходя в классическую. Чаше локальная форма проявляется в круговой мышце глаза вплоть до пароксизмов его зажмуривания.

3. Двусторонняя, когда гиперкинезы несинхронно чередуются на правой и левой сторонах лица, часто с длительным интервалом между сторонами, чем эта форма и отличается от лицевого параспазма, при котором гиперкинезы развиваются одновременно с двух сторон.

4. ГФС с постневритической контрактурой лицевых мышц вне приступа. Может возникнуть у пациентов, перенесших невropатию лицевого нерва с неполным восстановлением прозопареза и развитием типичной клинической картины постневритической контрактуры [1, 15].

ГФС – хроническое заболевание, исход которого в виде спонтанной ремиссии не достигает 10%

[13]. Прогрессируя годами, на фоне ГФС может развиться умеренный ипсилатеральный прозопарез [23], при этом чаще (77%) в прозопарез вовлекаются мышцы лица, реже (47%) – мышцы век [24].

ГФС не является жизнеугрожающим заболеванием, но значительно ухудшает качество жизни пациентов, влияя на их профессиональную и социальную активность, приводя к психологическому дискомфорту, тревоге и депрессии. В 60% случаев ГФС отмечено ухудшение зрения, а в 36% ГФС значительно препятствует трудовой деятельности. Так как ГФС сохраняется при засыпании, во время сна, это способствует развитию диссомний [7].

Алгоритм диагностики ГФС состоит из следующих этапов:

1. Клиническая оценка – выявление синдрома ГФС и оценка его клинических характеристик. Шкалы оценки ГФС (SF-36, HFS-7, HFS-8) и протоколы видеорегистрации помещены на сайте, 26].

2. Документирование клинических проявлений: видео- и фоторегистрация.

3. Проведение методов нейровизуальной (структурной) диагностики для уточнения варианта ГФС (первичный или вторичный). Для этого проводятся КТ головного мозга, высокопольное МРТ головного мозга с дополнительными режимами (FIESTA, 3D-T2-FSE, STIR), а также КТ-ангиография, МР-ангиография.

Электромиография может подтвердить функциональные нарушения у пациентов с ГФС, который имеет патогномичные электромиографические паттерны [7, 27].

Дифференциальный диагноз ГФС проводят с блефароспазмом, тикозными гиперкинезами, фокальными лицевыми кортикальными судорожными приступами, посттравматической аберрантной регенерацией волокон лицевого нерва, поздней дискинезией вследствие приёма нейролептиков, синдромом Мейжа [7, 26, 28].

Для лечения ГФС применяются следующие медикаментозные средства: клоназепам, леветирacetам, карбамазепин, баклофен, габапентин [7]. Однако их эффективность достоверно не доказана. К тому же препараты пациенты вынуждены принимать длительное время, в достаточно высоких дозах, что неизбежно ведёт к побочным явлениям, ухудшая качество жизни.

При первичном ГФС эффективным методом лечения является нейрохирургическое вмешательство (микроваскулярная декомпрессия лицевого нерва), показавшее свою эффективность в 86-93% случаев оперативного лечения [7]. Её разработал и впервые провёл в феврале 1966 г. Р. Jannetta [8]. При вторичных ГФС эффективным будет устране-

ние причины (удаление опухоли, выключение из кровотока аневризмы, лечение основного заболевания и т.д.).

При наличии противопоказаний к оперативному лечению, отказе от операции, вторичном ГФС, когда хирургическое лечение не показано (инсульт, рассеянный склероз и др.) и у пожилых наиболее оптимальным методом лечения сейчас считают инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) [1, 7].

По рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS, 2011), препараты БТА рекомендованы, как первая линия лечения при ГФС (класс рекомендации С) [28].

БТА является высокоэффективным методом лечения ГФС с минимальным риском развития нежелательных явлений, проверенный контролируемые исследованиями и 35-летней клинической практикой [26]. Тем более известно, что в 20% случаев хирургического лечения ГФС развивается рецидив, часты побочные эффекты (нарушения функций черепных нервов, инфекции, ликворея, кровоизлияния), которые переносятся пациентами труднее, чем БТА [7].

Калифорнийский офтальмолог А. Scott первоначально использовал БТА у людей для лечения косоглазия в 1977 году. В 1985 г. он же впервые применил локальные инъекции БТА на человеке для лечения блефароспазма и ГФС [29]. В 1985 году невролог Mitchel F. Brin опубликовал результаты успешного лечения блефароспазма и ГФС с применением БТА [30]. С тех пор БТА применяется не только в офтальмологии, но и в лечении заболеваний нервной системы. Официально применение БТА одобрено FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – США) в 1989 г. Одним из первых показаний для применения БТА стал ГФС [31].

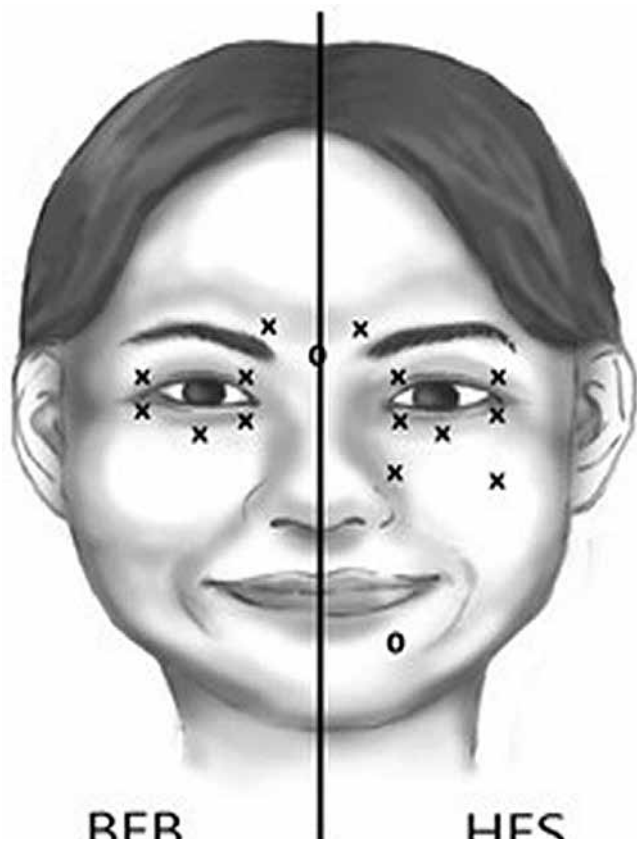
Ботулинический токсин вырабатывает грамм положительная бактерия *Clostridium botulinum*, является нейротоксином, который блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, нарушая, таким образом, периферическую холинергическую передачу в нервно-мышечном синапсе. Это уменьшает сокращение мышц и приводит к дозозависимому обратимому снижению мышечной силы [25, 26].

БТА способен устранить гиперкинезы при ГФС с сохранением функции мышц, его необходимо назначить сразу, как только поставлен диагноз. Инъекционные сессии рекомендуется проводить каждые 3-4 месяца в мышцы-мишени.

В России разрешены к применению следующие препараты БТА: условно 100-единичные – Ботокс,

Лантокс, Ксеомин, Релатокс, Ботулакс (при этом некоторые препараты выпускаются во флаконах по 50 и 200 ед.) и Диспорт (во флаконах по 300 и 500 ед.). Дозировка препарата рассчитывается индивидуально для каждого пациента и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Научно рассчитан коэффициент пересчёта единиц действия между Диспортом и 100-единичными препаратами, он составляет 3:1 и менее – по неврологическим показаниям и 2,5:1 – по эстетическим показаниям [32]. Окончательный расчёт дозы остается за врачом. В атласе ботулинотерапии В.Йоста дозы уже указаны с учётом этого перерасчёта на одну точку введения [33]. При лечении ГФС средняя доза для Диспорта может составлять 120-170 ед. [14], для Ксеомина – 30-50 ед. в зависимости от вовлечённых мышц. Доза введения в одну точку, например, для Ксеомина 1,25-5 ед. [33, 34].

Чаще инъецируются следующие мышцы: orbicularis oculi, zygomaticus major et minor, orbicularis oris, platysma, frontalis, corrugator supercilii, procerus, nasalis, levator labii superioris alaeque nasi, levator labii superioris, risorius, levator anguli oris. Нельзя вводить препарат в среднюю зону верхнего века – в проекции мышцы, поднимающей верхнее веко, поскольку это может привести к опущению века [26, 28].



Примерная схема мест инъекций для лечения блефароспазма (BEV) и гемифациального спазма (HFS) [35]

Уменьшение гиперкинезов после введения ботулотоксина обычно отмечается довольно быстро – уже на 2-5 день, иногда «на кончике иглы», достигая максимального эффекта к концу недели (реже к 10-14 дню) и продолжается до 3-6 месяцев. При регулярных повторных введениях БТА в большинстве случаев положительный эффект закрепляется, выраженность гиперкинезов при их возобновлении не достигает степени первоначальной выраженности (до ботулинотерапии), имеют тенденцию к уменьшению [14]. Для симметрии лица в мышцы, контралатеральные ГФС, необходимо выполнить инъекции БТА в 50% от дозы, введённой в ипсилатеральные мышцы. Желательно – спустя 2-3 недели, чтобы оценить эффект от введённого БТА и определения мышц, требующих эстетической коррекции [34]. Снижения чувствительности к БТА обычно не отмечается. На фоне эффекта БТА есть возможность постепенной отмены ранее получаемых медикаментозных средств [14, 34].

Допустимо проводить инъекции «по запросу пациента», т.е. раньше или позже рекомендуемых сроков. Это зависит от возобновления симптомов ГФС. Основная цель лечения ГФС – достичь устойчивой ремиссии, при этом не потерять трудоспособности и социальной активности пациентов [25].

Лечение препаратом должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний, и прошедших подготовку по проведению лечения.

Противопоказания и побочные явления отражены в методике применения БТА [26]. При лечении ГФС по данным разных авторов с частотой от 2 до 23% были зарегистрированы временные побочные реакции. По частоте они распределены следующим образом: очень часто – птоз; часто – слабость мышц лица, диплопия, сухость глаз, отек век, слезоотделение; нечасто – парез мышц лица; редко – офтальмоплегия, заворот века [26]. Они не требуют дополнительных вмешательств, регрессируют самостоятельно в течение нескольких недель [14, 26, 34]. Для снижения рисков побочных явлений важно соблюдать дозу БТА, начинать лечение с минимальных эффективных доз. Препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу, такие как, антибиотики группы аминогликозидов, должны в период действия БТА применяться с осторожностью [26].

Для оценки эффективности лечения учёными разработана система оценки результатов лечения по 5-ти и 6-ти бальным шкалам. Например, по V. Marneffe и соавт. [36] «отличным» считается результат с полным исчезновением гиперкинеза, «хорошим» – при исчезновении более чем на 80%, «удовлетворительным» – при исчезновении

от 20 до 80%, «неудовлетворительным» – если гиперкинезы исчезли менее чем на 20%. T. Iwakuma и соавт. [37], P. Jannetta [20], R. Auger и соавт. [38] предложили «отличный», «хороший», «удовлетворительный», «неудовлетворительный», «плохой» и «рекуррентный» результаты лечения ГФС. Нужно стремиться достигать «отличных» и «хороших» результатов лечения [7].

Перед проведением БТА врач обязательно должен оформить добровольное информированное согласие на проведение инъекций БТА. После инъекций БТА рекомендуется в течение 20 мин выполнять активное сокращение инъецированных мышц, а в течение 1 часа пациент должен быть под медицинским наблюдением для контроля за появлением немедленных аллергических реакций [26]. Для уменьшения риска появления внутрикожных гематом на лице, рекомендуется в течение 10-20 минут охлаждать места инъекций.

С пациентами необходимо проводить когнитивно-поведенческую терапию для лучшей социальной адаптации, может быть эффективно включение в программу лечения иглорефлексотерапии [25, 26].

Под нашим наблюдением в филиале №5 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» в 2018 и 2019 годах находились 4 пациентки (56, 57, 77 и 85 лет) с диагнозом ГФС. У всех пациенток течение болезни классическое, дебютировало с перiorбитальных мышц с одной стороны, постепенно распространяясь на другие ипсилатеральные мышцы. 3 пациентки длительное время получали медикаментозную терапию (карбамазепин, клоназепам, баклофен) без желаемого эффекта, заболевание прогрессировало. Лечение проводилось в 3 визита. 1 визит: введение по 2,5-5 ед. БТА (Ксеомин) в ипсилатеральные мышцы. 2 визит (17±3 дня): оценивался эффект и вводился БТА (для коррекции симметрии) в контралатеральные мышцы в половинных дозировках от введённых в ипсилатеральную мышцу. Общая дозировка составила от 30 до 50 ед. (индивидуально, в зависимости от вовлечённых мышц). 3 визит (30±3 дня) оценка результата. Всем пациенткам медикаментозная терапия постепенно (2-3 месяца) отмена. Во всех случаях результат оценен, как «отличный», у одной пациентки возник дискомфорт в связи с появлением преходящих затруднений при приёме пищи. В анамнезе отслежена одна пациентка, у которой через 4-5 месяцев симптомы болезни возвращались, без прогрессирования выраженности. Выполнялись повторные инъекции БТА в идентичных дозировках [34].

**Заключение.** Лекарственная терапия ГФС с ежедневным пероральным приемом препаратов уходит в прошлое. Только при наличии коморбид-

ных расстройств (депрессия), врач может дополнительно к основному лечению назначить антидепрессанты.

Применение методики введения БТА по целевым мышцам требует посещения врача 3-4 раза в год, снижает бремя приема лекарственных препаратов, нивелируя таким образом их побочные эффекты, а также, чаще всего, отпадает необходимость в прохождении других лечебных процедур.

При регулярном лечении ГФС введением БТА можно достичь спонтанной ремиссии на многие годы, но тем не менее, высока вероятность рецидива.

Для профилактики следует проводить лечение фоновых сосудистых заболеваний, признанных факторами риска развития ГФС – гипертонической болезни и атеросклероза.

### Литература

1. Одинак, М.М. Клиническая диагностика в неврологии. Руководство для врачей. / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин, И.В. Литвиненко. – СПб: СпецЛит, 2016. – 710 с.: ил.
2. Auger R. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted Country, Minnesota, 1960 to 1984. / R.Auger, J.Whishant // Arch Neurol. – 1990. – 47. – P. 1233-1234.
3. Au W.L. Hemifacial spasm in Singapore: clinical characteristics and patients' perceptions. / W.L.Au, L.C.Tan, A.K.Tan / Ann Acad Med Singapore. – 2004. – 33. – P. 324-328.
4. Kamiguchi H. Computed tomographic analysis of hemifacial spasm: narrowing of the posterior fossa as a possible facilitating factor for neurovascular compression. / H.Kamiguchi, T.Ohira, M.Ochiai, T.Kawase // J Neurol Neurosurg Psychiat. – 1997. – 62. – P. 532-534.
5. Schultze F. / Linksoeitziger Facialiskrampf in folge eines Aneurisma der Arteria vertebralis sinistra. / F.Schultze // Arch Pathol Anat. – 1875. – 65. – P. 391-395.
6. Brissaud E. Lecons sur les meladies nerveuses. Tics et spasms de fac. / E.Brissaud– Paris. - 1884.
7. Трашин, А.В. Гемифациальный спазм / А.В.Трашин, Ю.А. Шулев, К.С.Гордиенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2010. - №5. – С. 110-116.
8. Jannetta P.J. Microsurgical exploration and decompression of the facial nerve in hemifacial spasm. / P.J.Jannetta // Curr Top Surg Res. – 1970. - 2. – P. 217-220.
9. McLaughlin M. Microvascular decompression of cranial nerves: Lessons learned after 4400 operations. / M.McLaughlin, P.Jannetta, B.Clyde et al. // J Neurosurg. – 1999. - 90. – P. 1-8.
10. Telischi F.F. Hemifacial spasm. Occurrence in multiple sclerosis. / F.F.Telischi, L.R.Grobman et al. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1991. - 117: 5. – P. 554-556.
11. Vermersch P. Hemifacial spasm due to pontine infarction. / P.Vermersch, H.Petit, M.Marion, B.Montagne // J Neurol Neurosurg Psychiat. – 1991. - 54: 11. – P. 1018.
12. Lavon H. Hemifacial spasm associated with otitis media with effusion: a first reported case. / H.Lavon, R.Cohen-Kerem, N.Uri // Int J Pediat Otorhinolaryngol. – 2006. - 70: 5. – P. 947-950.



13. Ehni G. Hemifacial spasm. / G.Ehni, H.Woltman // Arch Neurol Psych. – 1945. -53. – P. 205-211.
14. Измайлова, И.Г. Гемифациальный спазм: оценка динамики клинических проявлений на фоне ботулинотерапии / И.Г.Измайлова, И.В.Кравцова // В книге: Давиденковские чтения. XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. – СПб. – 2016. – С. 86-88.
15. Никифоров, А.С. Клиническая неврология: Учебник. В трех томах. - Т.1. / А.С.Никифоров, А.Н.Коновалов, Е.И.Гусев. – М.: Медицина, 2002. – С. 704 с: ил.
16. Møller M.B. Audiometric abnormalities in hemifacial spasm. / M.B.Møller, A.R.Møller // Audiology. – 1985. - 24. – P. 396-405.
17. Schwarze H.P. Oculostapedial synkinesis. / H.P.Schwarze // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1995. - 113. – P. 802-806.
18. Wilkins R.H. Hemifacial spasm: a review. / R.H.Wilkins // Surg Neurol. – 1991. - 36. – P. 251-277.
19. Tan E.K. Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism? / E.K.Tan, L.L.Chan, K.K.Koh // J Neurol Neurosurg Psychiat. – 2004. - 75. – P. 494-496.
20. Jannetta P.J. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. / P.J.Jannetta // Ann Surg. – 1980. - 192. – P. 518-525.
21. Jannetta P.J. Typical or atypical hemifacial spasm. / P.J.Jannetta // J Neurosurg. – 1998. - 89. – P. 346-347.
22. Ryu H. Atypical hemifacial spasm. / H.Ryu, S.Yamamoto, T.Myamoto // Acta Neurochir (Wien). – 1998. - 140. – P. 1173-1176.
23. Jannetta P.J. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm (operative techniques and results in 47 patients). / P.Jannetta, M.Abbasy, J.Maroon et al. // J Neurosurg. – 1977. - 47. – P. 321-328.
24. Frueh B.R. Facial nerve injury and hemifacial spasm. / B.R.Frueh, R.A.Preston, D.C.Musch // Am J Ophthalmol. – 1990. - 110. – P. 421-423.
25. Орлова, О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии / О.Р.Орлова // Нервные болезни. – 2016. - №4. – С. 3-13.
26. Орлова, О.Р. Применение препарата Диспорт® (ботулинический токсин типа А) для лечения фокальных дистоний / О.Р.Орлова, С.Л.Тимербаева, С.Е.Хатькова и др. – М., 2011. – С. 66.
27. Albanese A. Is this dystonia? / A.Albanese, S.Lalli // Mov Disord. – 2009. - 24(12). – P. 1725-1731.
28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии (Утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов 17.06.2014 года). – М., 2014. – 24 с.
29. Scott A. Botulinum A. Toxin Injection as a Treatment for Blepharospasm. / A.Scott, R.Kennedy, H.Stubbs // Arch Ophthalmol. – 1985. – Mar, 103(3). – P. 347-50.
30. Wang A. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment / A.Wang, J.Jankovic // Muscle Nerve. – 1998. - Vol.21. – P.1740-1747.
31. Оддерсон, И. Ботулинотерапия. Карманный справочник. Пер. с англ. / И.Оддерсон – М.: «Практика», 2011. – 176 с.
32. Орлова, О.Р. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике. / О.Р.Орлова, С.Л.Тимербаева, С.Е.Хатькова, Е.В.Костенко, Д.А.Красавина, Д.В.Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2017. - №9. – С. 132-141
33. Jost W. Pictorial Atlas of Botulinum Toxin Injection: Dosage, Localization, Application / W.Jost – Quintessence Publishing, 2013. – P. 286.
34. Кошкарёв, М.А. Лицевой гемиспазм: лечение от истоков к современности / М.А.Кошкарёв, А.П.Коваленко, Д.Е.Дыскин, Д.А.Искра // Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова. Том 119, №5 2019 г. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – СПб. – 2019. – С. 219.
35. Ho R Increase lipid tear thickness after botulinum neurotoxin A injection in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. / R.Ho, P.Fang, T.Chao, C.Chien, M.Kuo // Sci Rep. – 2018. - May 30, 8(1). – P. 8367.
36. Marneffe V. Microsurgical vascular decompression for hemifacial spasm. Follow-up over one year, clinical results and prognostic factors. Study of a series of 100 cases. / V.Marneffe, G.Polo, C.Fischer, M.Sindou // Neurochirurgie. – 2003. - 49: 5. – P. 527-535.
37. Iwakuma T. Hemifacial spasm: comparison of three different operative procedures in 110 patients. / T.Iwakuma et al. // J Neurosurg. – 1982. - 57. P. 753-756.
38. Auger R.G. Hemifacial spasm: results of microvascular decompression of the facial nerve in 54 patients. / R.G.Auger, D.G.Piegras, E.R.Laws // Mayo Clin Proc. – 1986. - 61. P. 640-644.

**Контакты авторов:***Кошкарёв М.А.**e-mail: maximuskosh7@mail.ru***Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08-085:578.834.1

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.10.42.005

*Круглова Л.С., Грязева Н.В.*

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 (COVID-19)

*ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управделами Президента РФ*

**Аннотация.** Наблюдения показали, что ЦШ развивается у пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Цитокиновый шторм считается одной из основных причин ОРДС и полиорганной недостаточности. В статье представлены данные мета-анализа синдрома цитокинового шторма, запускающегося при SARS-CoV-2. Рассмотрены каскады основных цитокинов и хемокинов, приводящие к истощению иммунных клеток и неконтролируемому воспалению в организме. Рассмотрены вопросы назначения биологической терапии при псориазе в условиях пандемии SARS-CoV-2. Представлены рекомендации международных сообществ.

**Ключевые слова:** синдром цитокинового шторма, SARS-CoV-2, COVID-19, биологическая терапия.

*Kruglova L.S., Gryazeva N.V.*

## BIOLOGICAL THERAPY IN THE CONTEXT OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS -COV-2 (COVID-19)

*Central state medical Academy Of the Presidential administration of the Russian Federation*

**Abstract.** Observations have shown that CS develops in patients with severe forms of COVID-19. Cytokine storm is considered one of the main causes of ARDS and multiple organ failure. The article presents data from a meta-analysis of cytokine storm syndrome triggered by SARS-CoV-2. Cascades of major cytokines and chemokines that lead to depletion of immune cells and uncontrolled inflammation in the body are considered. The questions of prescribing biological therapy for psoriasis in the conditions of the SARS-CoV-2 pandemic are considered. Recommendations of international communities are presented.

**Keywords:** cytokine storm syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, biological therapy.

Коронавирусы (CoVs) относятся к подсемейству Orthocoronavirinae в семействе Coronaviridae, отряда Nidovirales. В составе подсемейства Orthocoronavirinae выделяют четыре рода: Альфакоронавирус ( $\alpha$ -CoV), Бетакоронавирус ( $\beta$ -ков), Гаммакоронавирус ( $\gamma$ -ков) и Дельтакоронавирус ( $\delta$ -CoV). CoV -геном представляет собой днцепочечную РНК с размером, варьирующимся от 26 до 32 КБ, самый большой геном из известных РНК-вирусов. Известно, что  $\alpha$  - и  $\beta$ -CoV заражают млекопитающих, в то время как  $\delta$  - и  $\gamma$ -CoV заражают птиц. Двумя недавними вспышками вирусной пневмонии, вызванной  $\beta$ -CoVs, являются тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS). В 2002 году вспышка SARS впервые была зарегистрирована в Китае, а затем быстро распространилась по всему миру, что привело к сотням смертей с коэффициентом смертности 11%. В 2012 году MERS впервые появилась в Саудовской Аравии, а затем распространилась и на другие страны, причем уровень смертности составил 37%. В обеих этих эпидемиях вирусы, вероятно, происходили от летучих мышей,

а затем заражали людей через других промежуточных хозяев животных, например, циветта (*Paguma larvata*) для SARS-CoV и верблюдов для MERS-CoV [1].

Начиная с декабря 2019 года, в городе Ухань, провинция Хубэй, Центральный Китай, появилось несколько пациентов с пневмонией неизвестной этиологии. Секвенирование генома показало, что эта пневмония, названная коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19), вызвана новым CoV, а именно тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), ранее известным как новый коронавирус 2019 года (2019-nCoV). Как и SARS-CoV b MERS-CoV, этот недавно возникший SARS-CoV-2 относится к В линии  $\beta$ -CoV [1].

На сегодняшний день COVID-19 быстро распространился в 72 странах, вызвав более 90 000 подтвержденных случаев заболевания и более 2946 смертей по состоянию на 3 марта 2020 года. Учитывая глобальную угрозу, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (PHEIC).

Накопленные данные о SARS-CoV-2 показали, что у большинства пациентов наблюдается аномальное истощение Т-лимфоцитов, которые играют важную роль в иммунном ответе, главным образом, за счет запуска выброса цитокинов, что приводит к неконтролируемому воспалению в организме. Данное явление называется синдромом цитокинового шторма (ЦШ) [2]. Данный синдром развивается у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и является одной из основных причин острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности [3-5]. В доклинических исследованиях было показано, что на смертность влияет в большей степени чрезмерный воспалительный ответ, а не титр вируса [6]. Воспалительные клетки (нейтрофилы, моноциты) инфильтрируют легочную ткань и повреждают легкие. Клетки секретируют низкие уровни интерферонов (ИФН), являющихся ключевым естественным ответом иммунной защиты против вирусных инфекций, и высокие уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) -1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухолей (ФНО)) и хемокинов (С-С мотивный хемокиновый лиганд (CCL)-2, CCL-3 и CCL-5) [7-9]. Происходит дисрегуляция цитокинов и хемокинов клетками, инфицированными SARS-CoV [10]. Быстрая репликация SARS-CoV способствует замедленному высвобождению ИФН- $\alpha$  /  $\beta$ , что сопровождается повышением уровня мононуклеарных МФ. Данные воспалительные клетки получают активирующие сигналы через рецепторы ИФН- $\alpha$  /  $\beta$  на своей поверхности и продуцируют больше хемоаттрактантов моноцитов (таких как CCL2, CCL7 и CCL12), что приводит к дальнейшему накоплению мононуклеарных макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6, ИЛ1- $\beta$  и индуцибельная синтаза оксида азота(NO)), тем самым увеличивая тяжесть заболевания [11]. Высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-7, GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), MIP1- $\alpha$  (от англ. macrophage inflammatory protein 1- $\alpha$ ), ИФН- $\gamma$ , IP10 (от англ. interferon- $\gamma$  inducible protein 10) и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) также коррелировали с тяжестью заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и с вероятностью попадания в отделение интенсивной терапии [12-15]. В статье Yang и соавторов сообщается и о повышенных уровнях ИЛ-18, HGF (от англ. hepatocyte growth factor), MCP-3 (от англ. monocyte chemotactic protein-3), MIG от

англ. (monokine induced gamma interferon), СТАКК (от англ. cutaneous T-cell-attracting chemokine). [16]. Высокие уровни экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , IP-10 и MCP-1 могут активировать клеточный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) [17]. Активация Th1 является ключевым событием в активации специфического иммунитета [18]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 также повышается уровень секретируемых Th2 цитокинов (таких как ИЛ-4 и ИЛ-10), которые ингибируют воспалительный ответ. Уровни рецептора ИЛ-2 и цитокина ИЛ-6 в сыворотке у пациентов с COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания [19, 20]. Основные цитокины и хемокины, уровень которых увеличивается при SARS-CoV-2, указаны в таблице 1.

Таблица 1.

Цитокины и хемокины, уровень которых увеличивается при SARS-CoV-2

Цитокины	Хемокины
ИФН-1	CCL2
ИФН- $\alpha$ / $\beta$	CCL3
ИФН- $\gamma$	CCL5
ФНО- $\alpha$	CCL7
ИЛ-1 $\beta$	CCL12
ИЛ-2	IP10
ИЛ-4	СТАКК
ИЛ-6	CXCL8
ИЛ-7	CXCL1
ИЛ-8	CXCL2
ИЛ-10	CXCL10
ИЛ-18	CCL2
MIP1- $\alpha$	CCL7
GM-CSF	CXCL6
MCP-1	CXCL11
MCP-3	CCL2
HGF	CCL3
MIG	CCL4
синтаза NO	CCL7
	CCL8
	CCL20

Поскольку нет специфического лечения и до конца не раскрыт патогенез заболевания, встает вопрос о возможности применения препаратов с иммуномодулирующим эффектом – препаратов генно-инженерной биологической терапии. В настоящее время центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не выпустили гайдлайнов по использованию биологических препаратов во время пандемии. Кроме того, отсутствуют данные о специфическом риске развития COVID-19 инфекция при использовании биологической терапией. Согласно некоторым мировым согласительным документам, рекомендовано ограничить применение биологических препаратов (БП) в условиях новой коронавирусной инфекции. Однако доказательной базы недостаточно. Поэтому каждому врачу рекомендуют самостоятельно принимать решение в каждом случае индивидуально. Положения по применению биологической терапии согласно основным мировым сообществам представлены в таблице 2.

В Российской Федерации зарегистрированы 9 биологических препаратов для лечения псориаза:

- 1-Ингибиторы ФНО- $\alpha$  и биоаналоги (Инфликсимаб, Адалимумаб, Этанерцепт, Цертулизумаб пэгол)
- 2-Ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23 (Устекинумаб)
- 3-Ингибиторы ИЛ-23 (Гуселькумаб)
- 4-Ингибиторы ИЛ-17 (Нетакимаб, Секукинумаб, Иксекизумаб)

На сегодняшний день нет доказательств того, что биопрепараты, применяемые при псориазе, повышают риск инфицирования SARS-CoV-2. Не стоит прекращать применение ГИБТ для лечения псориаза с целью снижения риска инфицирования SARS-CoV-2. Авторы Мегна и др. провели исследование: они наблюдали 168 пациентов с псориазом на дому с использованием телемедицинских технологий. Большинство, 45% ( $n = 75$ ), получали лечение анти-ИЛ-17 (икэкизумаб, секукинумаб или брдалумаб), 23% ( $n = 38$ ) принимали анти-ФНО- $\alpha$  (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб или голимумаб), 24% ( $n = 41$ ) на лечении устекинумабом и 8,4% ( $n = 14$ ) на анти-ИЛ23 препаратах (гуселкумаб или ризанкизумаб). Только 3 из 168 пациентов заявили о появлении таких симптомов как температура (до 37,5), легкий кашель, который разрешился без появления одышки. У всех 3 пациентов был взят мазок из ротоносоглотки на коронавирусную инфекцию. Результаты были отрицательные. Прекращение биологической терапии может привести

к образованию антител к препаратам. [21]. Bardazzi и соавторы предположили, что прерывание ГИБТ у пациентов с псориазом повлечет за собой дисрегуляцию воспалительных цитокинов, которая может не только усугубить течение псориаза, но и способствовать более агрессивному ответу на SARS-CoV-2. [22, 23]. Vashyam и соавторы считают, что не стоит прекращать прием биологических препаратов во время пандемии. Вследствие неоправданной отмены препаратов после пандемии ожидается всплеск обострений псориаза [24].

Amerio и соавторы считают, что цитокины, на которые направлено лечение псориаза (такие как TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23), не являются ключевыми при воспалении, связанном с COVID [25, 26]. Возможно, что ингибирование ФНО- $\alpha$  может улучшить течение COVID, как предполагалось во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году. Целенаправленное ингибирование ФНО- $\alpha$  может снижать цитокиновый шторм при COVID-19 и уменьшать повреждение ткани легких [27, 28].

Проводится клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения адалимумаба (ингибитор ФНО- $\alpha$ ) у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Как считают авторы, данный препарат не ухудшает состояние пациентов с пневмонией [29]. Также проводятся исследования ИЛ-17 (икэкизумаб) у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 [30]. Данные о роли ИЛ-17 в иммунном ответе у инфицированных пациентов неоднозначны [31]. По данным мета-анализа при применении ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23 различия в общей частоте инфекций между группами, принимавшими препараты и плацебо, незначительны [32, 33, 34]. Mugheddu и соавторы сообщают об успешном лечении Гуселькумабом (ингибитор ИЛ-23) бляшечного псориаза у 58-летней женщины в условиях COVID-19 [35]. Bardazzi и соавторы в своем исследовании также изучали роль биологических препаратов при лечении псориаза в условиях пандемии. В их клинике наблюдается около 1200 пациентов с псориазом, 750 находятся на биологической терапии. Было опрошено 238 пациентов, 176 из которых принимали биологические препараты (103 мужчины, 73 женщины; средний возраст 62,4 года): 24 сообщили о простуде и/или ангине и/или гриппоподобном синдроме за последний месяц. Тем не менее, 19 из 24 пациентов признались, что у них не было прививки от гриппа. Только 2 из опрошенных пациентов, оба на терапии анти-ФНО- $\alpha$  -препаратами, и живущие в двух наиболее

пострадавших районах Италии, сдали анализы и дали положительный результат на COVID-19. По указанию врача общей практики они прекратили биологическую терапию. Авторы посоветовали им возобновить лечение после достижения клинического выздоровления и отрицательных результатов мазка. Другие 22 пациента с незначительными респираторными симптомами не требовали дальнейшего исследования для выявления COVID-19

[36]. Однако влияние ингибиторов ИЛ-17 на SARS-CoV-2 остается неизвестно. Применение данных препаратов требует осторожности [37]. Conforti и соавт. рекомендуют ограничить и / или сократить прием биологических препаратов при псориазе в условиях COVID-19, «предпочитая местные и / или препараты с низким воздействием на иммунную систему» [38].

Таблица 2

Положения по применению биологической терапии согласно основным мировым сообществам

Страна	Организация	Положения
США	European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с ослабленным иммунитетом не подвержены повышенному риску тяжелых проявлений и осложнений COVID-19 по сравнению с общей популяцией;</li> <li>• Иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препараты (анти ИЛ-1 и анти ИЛ-6) могут потенциально стимулировать «цитокиновую бурю», связанную с более плохим исходом у пациентов с COVID-19;</li> <li>• Пациенты с кожными иммуноопосредованными заболеваниями могут продолжать лечение во время вспышки COVID-19 с согласованием врач;</li> <li>• В случае активной инфекции COVID-19 рекомендован отказ от иммуносупрессивного (например, метотрексата, циклоспорина) или биологического лечения. Начинать терапию такими препаратами в случае активных инфекций противопоказано.</li> <li>• Если пациенты живут в районах с высокой распространенностью инфекции COVID-19 или находятся в тесном контакте с подтвержденными случаями, следует отдельно рассмотреть возможность временного прекращения некоторых видов терапии с учетом факторов риска (возраст или сопутствующие заболевания)</li> </ul>
США	American Academy of Dermatology (AAD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты без симптомов COVID-19/ имеющие отрицательные результаты: в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать отмену системных иммунодепрессантов. Тактика ведения пациента должна выбираться врачом индивидуально;</li> <li>• Пациенты, принимающие иммуносупрессивную терапию, у которых имеются симптомы COVID-19/ имеющие положительные результаты: рекомендуется прекратить или отложить системные иммуносупрессанты до тех пор, пока пациент не восстановится от COVID-19 (в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с активными инфекциями, принимающих системную небиологическую и биологическую терапию);</li> <li>• Пациенты, которые прекратили системную иммуносупрессивную терапию после положительного результата теста на COVID-19, рекомендуется возобновить системную иммуносупрессивную терапию после полного выздоровления от COVID-19;</li> <li>• Пациентам, у кого рассматривается вопрос о назначении системной иммуносупрессивной терапии, рекомендуется оценить индивидуальный для каждого пациента риск/пользу до начала применения таких препаратов</li> </ul>
Германия	The German Psoriasis-Registry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет никакого дополнительного риска вирусных инфекций у людей с псориазом при текущем лечении ингибиторами ИЛ-17-, ИЛ-23-, ИЛ-12/23</li> <li>• Для блокаторов ФНО возможен слегка повышенный риск, особенно для инфликсимаба.</li> <li>• Необходимо соблюдать осторожность у пожилых пациентов, у пациентов с сопутствующей патологией и с восприимчивостью к инфекциям во время текущей терапии.</li> <li>• Рекомендовано продолжить лечение упомянутыми выше препаратами для людей с псориазом, нуждающихся в системной терапии.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно начало системного лечения новыми препаратами с помощью вышеупомянутых лекарств, оно должно основываться на информированном согласии, балансе риска и пользы и подробной информации о пациенте.</li> <li>• При использовании TNF-а или циклоспорина необходимо учитывать индивидуальные факторы риска инфекций, кроме того, необходимо тщательное наблюдение</li> <li>• В случае острой лихорадки и респираторных симптомов или в случае клинического подозрения на Covid-19-инфекцию все лица, проходящие системное лечение псориаза, должны следовать текущим рекомендациям Института Роберта-Коха (RKI) - применение препарата должно быть отложено на несколько дней или недель в зависимости от конкретной ситуации с пациентом.</li> </ul>
Австралия, Новая Зеландия	An Australia/ New Zealand consensus statement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиницисты должны оценивать соотношение пользы к риску в каждом конкретном случае.</li> <li>• У пациентов с подозрением или подтвержденным заболеванием COVID-19 все иммуномодуляторы, применяемые при кожных заболеваниях, должны быть немедленно отменены, за возможным исключением системной терапии кортикостероидами, которую необходимо снижать постепенно;</li> <li>• У пациентов, у которых развиваются симптомы или признаки инфекции верхних дыхательных путей, но COVID-19 еще не подтвержден, должна быть рассмотрена возможность снижения дозы или временного прекращения в течение 1-2 недель.</li> <li>• В остальных случаях следует продолжать иммуномодуляторы и биологические препараты.</li> </ul>
Канада	Canadian Dermatology Association (CDA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В настоящее время нет никаких доказательств того, что при приеме биологических препаратов повышаются риски заболеть COVID-19.</li> <li>• Не рекомендуют прекращать прием препарата без консультации с дерматологом.</li> <li>• Биологические препараты не увеличивают риск вирусных и респираторных инфекций (по данным клинических исследований)</li> </ul>
Испания	Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендуется приостанавливать какое-либо эффективное лечение в рекомендуемых дозах у каждого пациента, при условии отсутствия активной инфекции COVID-19.</li> <li>• Каждый пациент должен оцениваться индивидуально</li> <li>• Для пациентов с псориазом, у которых диагностирован COVID-19, врачи общей практики рекомендуют приостановить или отложить прием иммунодепрессантов, в том числе биопрепаратов, в период активности болезни и до подтверждения выздоровления.</li> </ul>
МН*	National Psoriasis Foundation (NPF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендовано прекращать биологическую терапию если нет подтвержденного COVID-19</li> <li>• Пациентам с подтвержденным COVID-19 рекомендуется прекратить прием биологических препаратов</li> <li>• Пациенты из группы высокого риска должны обсудить со своим врачом дальнейшую тактику лечения (приостановить или продолжить лечение)</li> <li>• Врач должен учитывать факторы риска (возраст, сопутствующие заболевания, какой именно биологический препарат принимал пациент, а также особые проблемы пациента).</li> </ul>
МН*	International Psoriasis Council	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточно данных для определения того, как COVID-19 повлияет на пациентов с псориазом при системном лечении.</li> <li>• Рекомендовано врачам прекратить или отложить применение иммуносупрессивной терапии</li> <li>• Необходимо тщательно взвешивать параметр риск-польза у каждого пациента индивидуально</li> </ul>

Таким образом, убедительных данных о том, что биологическая терапия влияет на тяжесть течения COVID-19 не получено, тем не менее, учитывая ограниченное количество исследований и нехватку данных о патогенезе заболевания, рекомендовано решать вопрос о назначении биологической терапии в каждом конкретном случае индивидуально.

### Литература

- Heng Li, Shang-Ming Liu, Xiao-Hua Yu, Shi-Lin Tang, Chao-Ke Tang. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current Status and Future Perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):10595
- Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Т. 11. – С. 827.
- Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *The Lancet*. – 2020. – Т. 395. – №. 10229. – С. 1033-1034.
- Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chin J Epidemiol*. 2020.
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology*. 2017 2017/07/01;39(5):517-28.
- Smits S. L. et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates // *PLoS pathogens*. – 2010. – Т. 6. – №. 2.
- Law H. K. W. et al. Chemokine up-regulation in sars-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells // *Blood*. – 2005. – Т. 106. – №. 7. – С. 2366-2374.
- Cheung C. Y. et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis // *Journal of virology*. – 2005. – Т. 79. – №. 12. – С. 7819-7826.
- Lau S. K. P. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment // *Journal of General Virology*. – 2013. – Т. 94. – №. 12. – С. 2679-2690.
- Channappanavar R. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Т. 129. – №. 9.
- Channappanavar R. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell host & microbe*. – 2016. – Т. 19. – №. 2. – С. 181-193.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Wen Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
- Jiang Y. et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2005. – Т. 171. – №. 8. – С. 850-857.
- Reghunathan R. et al. Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome // *BMC immunology*. – 2005. – Т. 6. – №. 1. – С. 2.
- Cameron M. J. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus research*. – 2008. – Т. 133. – №. 1. – С. 13-19.
- Yang Y. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome // *medRxiv*. – 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Wen Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506
- Marchingo J. M. et al. Quantitative analysis of how Myc controls T cell proteomes and metabolic pathways during T cell activation // *Elife*. – 2020. – Т. 9. – С. e53725.
- Chen L. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. – 2020. – Т. 43. – С. E005-E005.]
- Gisoni, Paolo, et al. «Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biological treatment and renal transplanted recipients in maintenance immunosuppressive treatment.» *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020).
- Megna, M., et al. «Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears.» *Journal of Dermatological Treatment* just-accepted (2020): 1-5.
- Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-2.
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-432.
- Bashyam, Arjun M., and Steven R. Feldman. «Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.» *J Dermatolog Treat* 19 (2020): 1-2.
- Amerio, Paolo, et al. «COVID-19 and psoriasis: should we fear for patients treated with biologics?» *Dermatologic Therapy*
- Russell, Beth, et al. «Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence.» *ecancermedalscience* 14 (2020)
- Tobinick E. TNF-a inhibition for potential therapeutic modulation of SARS coronavirus infection. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(1):39-40.
- Shi X, Zhou W, Huang H, et al. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice. *Crit Care*. 2013;17(6):R301.
- A randomized, open-label, controlled trial for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Shanghai, China: Chinese Clinical Trial Registry: ChiCTR2000030089; 2020 [cited 2020 Feb 22].
- Bashyam, Arjun M., and Steven R. Feldman. «Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.» *J Dermatolog Treat* 19 (2020): 1-2.
- Ma WT, Yao XT, Peng Q, et al. The protective and

pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? Open Biol. 2019;9(7):190109. 26

32. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. Lancet. 2020;395(10224):e35–e36.

33. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1: CD011535.

34. Zumla, Alimuddin, et al. «Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.» The Lancet 395.10224 (2020): e35-e36.

35. Mugheddu, Cristina, et al. «Successful Guselkumab treatment in a psoriatic patient affected with Cornelia de Lange Syndrome, and prosecution during the COVID-19 pandemic.» Dermatologic Therapy (2020)

36. Bardazzi, Federico, et al. «Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice.» The Journal of dermatological treatment (2020): 1.

37. Shah, Payal, and John G. Zampella. «Use of systemic immunomodulatory therapies during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.» Journal of the American Academy of Dermatology (2020)

38. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. Dermatol Ther. 2020;e13298..

---

**Контакты авторов:**

*Грязева Н.В.*

*e-mail: tynrik@yandex.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует



УДК 616.08-085:616.5-006.517

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.76.91.006

*Тарасенко Г.Н.<sup>1,2</sup>, Патронов И.В.<sup>1</sup>, Кузьмина Ю.В.<sup>1</sup>*

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА НЕТАКИМАБ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

<sup>1</sup>ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область<sup>2</sup>Кафедра дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Россия, г. Москва, Россия

**Аннотация.** Представлен опыт использования биологического препарата нетакимаб в кожном отделении госпиталя пациенту с тяжелой формой псориаза и псориатического артрита. Авторы считают, что это перспективное применение препарата нетакимаб в лечении данной патологии, открывает новую страницу в лечении тяжелых форм этого заболевания.

**Ключевые слова:** псориаз, биологическая терапия, нетакимаб, интерлейкины.

*Tarasenko G.N.<sup>1,2</sup>, Patronov I.V.<sup>1</sup>, Kuzmina J.V.<sup>1</sup>*

## DRUG FEATURES NETAKIMAB IN THERAPY PSORIASIS

<sup>1</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.<sup>2</sup>The department dermatology and cosmetology of the Russian medical academy of continuous vocational training. Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** Experience of use of a biological preparation netakimab in skin branch of hospital is presented the patient with the heavy form psoriasis and psoriatic an arthritis. Authors consider that this perspective application of a preparation netakimab in treatment of the given pathology, opens new page in treatment of heavy forms of this disease.

**Keywords:** psoriasis, biological therapy, netakimab, interleukins

В настоящее время псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний, который представляет актуальную проблему медицины и встречается у 1-2% населения развитых стран [1]. Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [2,3]. Несмотря на значительное число исследований и появление новых лекарственных средств, проблема эффективной и рациональной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии [4].

В последние годы отмечается увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм дерматоза, повышение частоты

поражения суставов, что обуславливает учащение случаев длительной нетрудоспособности, инвалидизации и психосоциальной дезадаптации больных [5,6,7,8,9,10].

Несмотря на научные открытия, к сожалению причины возникновения псориаза, до сих пор не установлены. На сегодняшний день известно более 100 пусковых (триггерных) факторов, которые способствуют возникновению псориаза у лиц с генетической к нему предрасположенностью [11].

В настоящее время выделяют следующие клинические формы:

Вульгарный (обыкновенный) псориаз.

- экссудативный псориаз;

- себорейный псориаз.

Каплевидный псориаз.

Пустулезный псориаз.

Генерализованный псориаз Цумбуша.

Акродерматит стойкий гнойный Аллопо.

Пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера.

Псориатическая эритродермия.

Инверсный псориаз.

Псориатический артрит.

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания, выявления симптомов псориатической триады, наличия феномена Кёбнера в прогрессирующей стадии. В ряде случаев для подтверждения диагноза проводят гистологическое исследование биоптата пораженной кожи.

Клиническая медицина постоянно совершенствует методы и средства лечения болезней кожи.

В терапии псориаза преследуют следующие цели:

- уменьшение клинических проявлений заболевания;
- уменьшения частоты рецидивов заболевания;
- устранение патологических субъективных ощущений;
- улучшение качества жизни больного;
- снижение риска развития коморбидных заболеваний.

При ограниченных формах псориаза применяют наружную терапию топическими глюкокортикостероидными препаратами, средствами, содержащими синтетические аналоги витамина D3, активированный цинк пиритион. Кроме того, в терапии псориаза могут применяться мази, содержащие салициловую кислоту, нафталанскую нефть, ихтиол, деготь березовый, а также средства базового ухода [12].

Фототерапия и системные ретиноиды оказывают синергическое действие, поэтому их комбинирование может улучшить результаты лечения тяжелых и резистентных форм псориаза. Данная комбинация может также использоваться в случаях недостаточной эффективности или отсутствия эффекта от применения фототерапии и ретиноидов в виде монотерапии.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза используются иммуносупрессивные средства (циклоsporин, метотрексат, ацитретин), а также средства, полученные с помощью биотехнологических методов - генно-инженерные биологические препараты. Биологические препараты, созданные с помощью генноинженерных методов, представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью.

В отечественной медицинской практике для лечения псориаза разрешены к медицинскому применению следующие биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт, голимумаб, секукинемаб, апремеласт и т.д. Другие методы системной терапии (дезин-

токсикационные, десенсибилизирующие, антигистаминные препараты, витамины, плазмаферез и др.), широко используемые для лечения псориаза в отечественной медицинской практике, следует назначать лишь по соответствующим показаниям.

По мнению отдельных авторов, патогенетическая терапия псориаза генно-инженерными биологическими препаратами снижает риск осложнений коморбидного фона, в частности, метаболического синдрома [9]. Следовательно, при выборе терапии конкретному пациенту целесообразно учитывать не только степень тяжести его псориаза, но и, в ряде случаев, коморбидный фон, в совокупности определяющие общее состояние и качество жизни больного [13].

Появление и внедрение в практику дерматолога многочисленных биологических лекарственных препаратов значительно расширили терапевтические возможности лечения псориаза. Одним из таких препаратов появился нетакимаб (торговое название Эфлейра), российского производства. Нетакимаб является рекомбинантным и моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А (ИЛ-17А), находящийся непосредственно в тканях или в крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17А – противовоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В раках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При хронических воспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17А стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), фактора роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и различных хемикинов. Нетакимаб обладает высокой термодинамической константой специфического связывания с ИЛ-17А человека. По данным доклинических исследований специфическое связывание нетакимаба в нормальных тканях человека ограничено тканями легкого, тимуса, лимфатического узла, миндалин, что согласуется с данными об экспрессии ИЛ-17 клетками этих тканей.

Применение нетакимаба не сопровождается статистически значимым изменением уровня Т-лимфоцитов и не влияет на уровень и соотношение иммуноглобулинов класса А, G, М.

Критериями эффективности терапии являются сроки наступления клинического эффекта, дли-

тельность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Большое значение имеют уровень безопасности терапевтических средств, их переносимость и удобство применения.

Приводим наш пример: Больной Д., 1959 года рождения. В период с 23.03.2020 г. по 17.04.2020г. находился на стационарном лечении в 49 КВО 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого (Рис. 1-2) с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, конечностей, волосистой части головы; периодический зуд; незначительные боли в левом плечевом суставе, мелких суставах кистей, боли в стопах, трофические язвы на подошвенной поверхности пальцев стоп, снижение зрения, онемение пальцев кистей, стоп.

Со слов пациента и согласно медицинской документации считает себя больным с марта 2000 года, когда впервые появились высыпания на коже лба. В сентябре процесс распространился на волосистую часть головы, сопровождающийся зудом. С этого времени диагностируется распространенный псориаз, псориатический артрит тазобедренных, голеностопных суставов. После вовлечения суставов, появилось чувство «утренней» скованности.

Лечился амбулаторно, получал общую и наружную терапию. Наружно использовал топические гормональные препараты с положительным эффектом. Обострения ежегодно, в осенне-зимний период.

Стационарное лечение давало временный эффект. В мае-июле 2006 г. получил 3 инфузии препарата Ремикейд. В результате чего отмечалось исчезновение болей в суставах и чувства «утренней» скованности, разрешение очагов поражения кожи. Однако с декабря 2006 г. после психо-травмирующей ситуации (смерть матери) отметил появление новых высыпаний на коже головы, паховых областей, спине; с марта 2007г стали появляться боли в области плечевых суставов, кистей. В 2008г. вновь проводилось лечение биологической терапией ремикейдом с положительным эффектом, но лечение биологическими препаратами было прекращено по техническим причинам.

В дальнейшем течение псориаза носило непрерывный характер, ремиссии практически не отмечалось. Пациенту в связи с выраженным обострением, распространенным процессом, болями в суставах начата терапия биологическим препаратом Нетакимаб (Эфлейра) в дозе 120 мг (31.03.2020 г., 07.04.2020 г., 14.04.2020 г.). Следующая госпитализация для введения препарата была 13.05.2020 г., которая показала значительный эффект от проведенной терапии нетакимабом (Рис. 3-4).

В течение длительного времени диагностируется сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, ожирение III степени, постоянно принимает сахароснижающие и гипотензивные препараты.



Рис. 1, 2. Больной Д. До начала лечения



Рис. 3, 4. Тот же больной после четвертой инъекции препарата

Таким образом, применение нового российского биологического препарата нетакимаб является несомненным достоинством в терапии тяжелых форм псориаза и псориатического артрита. Это дает возможность обеспечить значительное стойкое улучшение состояния кожи и суставов, а также повышение качества жизни больных псориазом.

### Литература

1. Псориаз. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов / под ред. А.А.Кубановой.- М.:ДЭКС-Пресс.-2008.-56с.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.- 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.
3. Тарасенко Г.Н., Паценко М.Б., Алехнович А.В. Генно-инженерная биологическая терапия псориаза: перспективное направление в военно-медицинской организации / Госпитальная медицина: наука и практика. Т. 1.- специальный выпуск .- 2018. С. 75-7.
4. Псориаз. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов / под ред. А.А.Кубановой.- М.:ДЭКС-Пресс.-2008.-56с.
5. Псориаз. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов / под ред. А.А.Кубановой.- М.:ДЭКС-Пресс.-2008.-56с.
6. Кубанова А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья населения (статья научного редактора). В кн.: Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. г. Москва, 7 - 10 июня 2005; т. 1.- С. 3.
7. Кунгуров Н. В., Гришаева Е. В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. Задачи и перспективы оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В кн.: Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов, 25--28 сентября 2007 г. СПб.; 2007: 18.
8. Шакуров И.Г., Арнаутова М.С. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости псориазом в различных административных районах Самарской области. Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол 2013; 8: 4: 50-55,
9. Channal J. et al. *Dermatol. Therapy* 2009; 22: 61-73,
10. Schafer T. *Epidermiology of psoriasis Review and the German perspective. Dermatol* 2006, 212:4:327-33.
11. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007.- 300 с., ил.
12. Мордовцев В.Н., Бутов Ю.С., Мордовцева В.В. Псориаз. В кн.: Клиническая дерматология: в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – т.2., С.212–233.
13. Рекомендации по терапии больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами: методические рекомендации / М.М. Хобейш, Е.В. Соколовский – СПб.: Изд-во, 2012-92 с.

### Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08:616.8:617.559

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.58.33.007

*Матвиенко В.В.<sup>1</sup>, Юдин В.Е.<sup>1</sup>, Бучнов А.Д.<sup>2</sup>, Будко А.А.<sup>1</sup>*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ДОРСОПАТИЕЙ

<sup>1</sup>*Филиал №2 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского»  
Минобороны России, г. Москва;*<sup>2</sup>*Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород.*

**Аннотация.** Работа посвящена изучению влияния остеопатического лечения на качество жизни, динамику болей в спине и показатели краниосакрального механизма у пациентов с хроническим течением пояснично-крестцовой дорсопатии в сравнении с традиционными схемами лечения.

**Ключевые слова:** боль в спине, качество жизни, пояснично-крестцовая дорсопатия, остеопатическое лечение.

*Matvienko V.V.<sup>1</sup>, Yudin V.E.<sup>1</sup>, Buchnov A.D.<sup>2</sup>, Budko A.A.<sup>1</sup>*

## QUALITY OF LIFE AS AN INDICATOR OF THE EFFECTIVENESS OF OSTEOPATHIC TREATMENT OF PATIENTS WITH LUMBOSACRAL DORSOPATHY

<sup>1</sup>*Branch № 2 of the Federal state budgetary institution «3 Central military clinical hospital named after A. A. Vishnevsky» of the Russian Ministry of defense, Moscow*<sup>2</sup>*Novgorod state University named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod..*

**Abstract.** The work is devoted to the study of the influence of osteopathic treatment on the quality of life, the dynamics of back pain and the craniosacral mechanism in patients with chronic course of lumbosacral dorsopathy in comparison with traditional treatment regimens.

**Keywords:** back pain, quality of life, lumbosacral dorsopathy, osteopathic treatment.

### Введение.

Пояснично-крестцовая дорсопатия – одно из наиболее распространенных заболеваний современного человека, которое является наиболее частой, среди неинфекционных заболеваний, причиной обращения к врачу и потери трудоспособности. По своим масштабам она сравнима с пандемией, поскольку ею страдают в течение жизни от 54 до 80% населения преимущественно трудоспособного возраста [7]. С жалобами на боли в нижней части спины за медицинской помощью в течение года обращаются 6-9% людей взрослого возраста [12].

Важность и высокая актуальность проблемы пояснично-крестцовой дорсопатии обусловлена не только высокой встречаемостью среди населения, но и многообразием клинических проявлений и морфологических форм, частым хроническим прогрессирующим течением, снижением качества жизни, значительными потерями, ростом ин-

валидации населения, изменениями психологических и личностных характеристик больного.

Ежегодная встречаемость пояснично-крестцовой боли колеблется от 15 до 45% в разных возрастных группах, а у 25-60% пациентов в течение года после начального эпизода она переходит в хроническую форму [14]. При этом на протяжении одного года 3-4% населения теряют трудоспособность временно, а 1% лиц трудоспособного возраста становятся инвалидами вследствие хронизации боли [11]. Пик распространенности пояснично-крестцовой дорсопатии приходится на наиболее работоспособный и профессионально зрелый возраст – 35-55 лет.

Синдром пояснично-крестцовой боли может иметь разнообразные причины и механизмы развития, что предполагает отсутствие единых подходов к лечению. Для успешного устранения боли необходимо определить патогенетический механизм, анатомические структуры или органы, кото-

рые являются ее источником, и соответствующим образом воздействовать на них имеющимися средствами [8,9].

В то время, как в современной англоязычной литературе остеохондроз позвоночника уже не рассматривается в качестве причины боли в спине, в нашей стране он нередко считается основной ее причиной, что не соответствует современным представлениям.

В настоящее время клинически выделяют следующие основные причины боли в спине: 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль; 2) специфическая боль (как симптом нозологической формы – опухоли, травмы, миеломная болезнь и др.); 3) радикулярная боль (вызванная компрессионной радикулопатией) [6,10]. В клинической практике наиболее часто – в 85% случаев – встречается неспецифическая боль, в то время, как компрессионная радикулопатия и поясничный стеноз отмечаются в 4-7% случаев, синдром конского хвоста – в 0,04%, а другие причины, включая опухолевое поражение, травму, инфекции, ревматическое поражение, суммарно составляют менее 7% случаев [6].

В настоящее время общепризнано, что заболевания костно-суставного аппарата существенно ухудшают качество жизни людей из-за постоянных болей, нарушения функциональной активности, потери свободы перемещения, отягощая тем самым жизнь не только самого больного и его семьи, но и общества в целом [6, 7, 12]. Концепция исследования качества жизни в медицине включает не только оценку состояния больного, но и оценку эффективности лечения [3].

Методы мануальной медицины (мануальная терапия, остеопатия, классический массаж) применяются у пациентов как с острой, так и хронической болью в спине. При этом абсолютные противопоказания практически идентичны у всех видов мануальной медицины. Относительные противопоказания в большей мере зависят от квалификации специалиста. Остеопатические диагностические и терапевтические техники имеют меньшее количество относительных противопоказаний в лечении дорсопатий. Применение остеопатических техник при дорсопатиях в течение относительно короткого времени у многих пациентов позволяет купировать боль и полностью восстановить функциональное состояние организма. При хронической пояснично-крестцовой дорсалгии методы мануальной медицины расцениваются как допустимые

методы лечения [2, 13, 15].

В национальных и международных рекомендациях также отмечается целесообразность использования мануальной терапии, но ни в одной из них она не выделяется как ведущий метод у пациентов с хронической пояснично-крестцовой болью [6]. Однако в настоящее время не имеется данных о влиянии такого метода мануальной медицины, как остеопатия, на качество жизни пациентов.

#### **Материалы и методы**

Под наблюдением находились 53 больных с хроническим течением пояснично-крестцовой дорсопатии (военнослужащие кадра, запаса, в отставке). Все обследованные пациенты были мужчины в возрасте от 39 до 72 лет. Средний возраст обследованных больных составил  $55,4 \pm 3,7$  лет. Основную группу (ОГ) составили 32 больных, контрольную группу (КГ) – 21. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру болевого синдрома, объему проводимой лекарственной терапии. Критерием исключения из исследования являлся специфический характер боли.

Все больные получали медикаментозную терапию (нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, миорелаксанты и/или антидепрессанты), физиотерапию, лечебную физкультуру в виде лечебной гимнастики, игло-рефлексотерапию. Пациентам ОГ в программу лечения была включена остеопатическая терапия. Курс лечения состоял из 3 сеансов, проводимых с интервалом 6 дней.

В ОГ дорсалгия в 59,4% (19 больных) была обусловлена корешковым синдромом, в 40,6% (13 больных) носила неспецифический (скелетно-мышечная, механическая боль) характер. В КГ – 61,9% (13 пациентов) и 38,1% (8 пациентов) соответственно.

Для комплексной оценки эффективности проводимого лечения были использованы следующие методы: опрос жалоб на состояние здоровья, оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), самооценка психоэмоционального состояния с помощью теста «САН», исследование качества жизни с помощью неспецифического опросника «SF-36 Health Status Survey», остеопатическая диагностика краниосакральной, мышечно-скелетной и висцеральной систем. Сравнительная оценка анализируемых показателей проводилась до и после курса остеопатического лечения. Остеопатический статус оценивался диф-

ференцированно, в зависимости от найденных биомеханических нарушений [1, 4, 5, 16].

Полученные в ходе настоящего исследования экспериментальные материалы прошли математико-статистическую обработку с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0». Использовался непараметрический метод оценки достоверности различий с целью выявления информативности показателей в исследуемых группах пациентов.

### Результаты

Установлено, что у пациентов ОГ наблюдалось уменьшение частоты встречаемости жалоб на боли в области шеи и поясничного отдела позвоночника в 8-9 раз ( $p < 0,001$ ), на головную боль и боли в нижних конечностях в 6 раз ( $p < 0,001$ ), жалоб на повышенную раздражительность, нарушения сна и усталость в 9 раз ( $p < 0,001$ ). В КГ пациентов также отмечалось уменьшение частоты встречаемости жалоб, однако менее выраженное, по сравнению с ОГ. У этой группы частота встречаемости жалоб на боли в шее и головную боль уменьшилась в 2-3 раза ( $p < 0,05$ ), на боли в поясничном отделе позвоночника и в нижних конечностях в 2,2-5 раз ( $p < 0,01$ ).

Применение остеопатического лечения сопровождалось уменьшением значений показателя боли по шкале ВАШ в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), показателя выраженности стресса в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ). В КГ показатель боли уменьшился в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ); выраженности стресса – с тенденцией к улучшению.

По завершению лечения у больных ОГ выявлено выраженное улучшение психоэмоционального статуса: увеличилась активность ( $p < 0,01$ ), улучшились самочувствие ( $p < 0,001$ ) и настроение ( $p < 0,001$ ). В КГ увеличение значений показателей самочувствия и настроения составляло 1,8-1,9 раза ( $p < 0,01$ ), показателя активности было не достоверным.

В результате реализации программы лечения с включением остеопатической терапии отмечалось увеличение значений показателей физического (в 1,3 раза,  $p < 0,01$ ) и психологического (в 1,7 раза,  $p < 0,001$ ) компонентов здоровья. Среди показателей физического компонента здоровья у лиц ОГ наибольшее увеличение значений после лечения выявлялось по шкалам ролевого физического функционирования (в 1,6 раза,  $p < 0,001$ ), общего здоровья (на 27,9%,  $p < 0,05$ ) и боли (на 22,8%,  $p < 0,05$ ). Среди показателей психологического компонента здоровья после лечения наблюдалось увеличение значений по шкалам ролевого эмоционального функционирования (на 26,3%,  $p < 0,05$ ) и психического

здоровья (на 30,4%,  $p < 0,05$ ). В контрольной группе наблюдалась лишь тенденция к улучшению. Следует предположить, что в существенном улучшении качества жизни пациентов, помимо высокой клинической эффективности остеопатического лечения, немалое значение имело психологическое воздействие остеопата на пациента.

Применение остеопатического лечения характеризовалось увеличением значений показателей краниосакрального механизма: ритма (на 23%;  $p < 0,01$ ), амплитуды (в 1,7 раза;  $p < 0,05$ ) и силы (в 1,7 раза;  $p < 0,01$ ), а также уменьшением частоты встречаемости показателей соматических дисфункций позвонков C7-Th1, L4-L5, L5-S1 в 10-12 раз ( $p < 0,001$ ). Отмечен регресс остеопатических признаков компрессии сфенобазиллярного синдрома и дисфункций позвонков C0-C1 после, до лечения они наблюдались в 86% случаев. Соматические дисфункции черепной, торакоабдоминальной и тазовой диафрагм также не выявлялись (до лечения их наличие составляло от 73% до 93%). В КГ частота встречаемости соматических дисфункций оставалась на прежнем высоком уровне.

Особо следует отметить, что каких-либо осложнений и побочных эффектов при использовании остеопатического лечения у больных не наблюдалось.

Представленные данные, с нашей точки зрения, убедительно показывают высокую эффективность применения остеопатической коррекции соматических дисфункций у больных с хроническим течением пояснично-крестцовой дорсопатии, а также свидетельствуют о выраженном положительном влиянии остеопатического лечения на качество жизни пациентов. Доказанная клиническая эффективность, хорошая переносимость, безопасность и малое число противопоказаний, возможность успешного сочетания с физиотерапевтическими и другими немедикаментозными методами лечения при отсутствии каких-либо отрицательных реакций позволяет рекомендовать метод к лечебно-реабилитационному применению.

### Литература

1. Егорова И.А. Краниальная остеопатия. Руководство для врачей / И.А. Егорова, Е.С. Михайлова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2013. – 500 с.
2. Мосейкин И.А. Нелекарственные способы лечения болевых синдромов при дорсопатии / И.А. Мосейкин // Трудный пациент, 2009. - № 10. - С. 22-26.

3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. // С. - Петербург: Изд. дом «Нева», 2002. - 320 с.
4. Остеопатия в разделах. Часть 2. Методики остеопатической диагностики и коррекции дисфункций позвоночника, крестца, таза, верхних и нижних конечностей / Под ред. И.А. Егоровой, А.Е. Червотока. // СПб: Издат. дом СПб МАПО, 2010. - 200с.
5. Остеопатия в разделах. Часть 3. Анатомия и физиология костей черепа, кинетические дисфункции сфено-базиллярного синхондроза, клиническая практика / Под ред. И.А. Егоровой. - СПб: Издат. дом СПб МАПО, 2014. - 206с.
6. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. / Парфенов В.А., Исайкин А.И. // М.: ИМА-ПРЕСС, 104 с.
7. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии / Н.В. Чичасова // Consiliummedicum, 2009. - № 2. - С. 50-55.
8. Шостак Н.А. Боль в спине - некоторые аспекты диагностики и лечения / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.Г. Правдюк // Российский медицинский журнал, 2006. -№1.- С. 87-89.
9. Шостак Н.А. Дорсопатии - подходы к диагностике и лечению / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Н.М. Швырёва // Трудный пациент, 2010. - № 11. - С. 22-25.
10. Шостак Н.А. Боль в спине в практике терапевта: тактика ведения, лечение / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, В.Т. Тимофеев, Д.А. Шеметов // Лечебное дело, 2017. - №1. - С. 16-23.
11. Эрдес Ш.Ф. Боли в нижней части спины в общеклинической практике / Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Дубинина, Е.А. Галушко // Терапевтический архив, 2008. - №5. -С. 59-61.
12. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:144.
13. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J, 2010, 19: 2075-2094.
14. McBeth J., Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2007. Vol. 21. P. 403-425
15. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 13: E825-E846.
16. Sutherland W.G. Osteopathie dans le champ cranien / W. G. Sutherland-- Paris: Ed. Sully, 2002. -- 333 p..

---

**Контакты авторов:**

*Матвиенко В.В.*

*e-mail: mayvv1@yandex.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует



# Профилактическая медицина

## Preventive medicine

УДК 612-063:612.01.48

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.58.41.008

*Zimatkina T.I., Aleksandrovich A.S.*

### ASSESSMENT OF LEVEL OF RADIO UNEASINESS OF STUDENTS OF HIGH MEDICAL SCHOOL

*EE «Grodno State Medical University» Ministry of Education of the Republic of Belarus*

**Аннотация.** *In work, levels of the general uneasiness and radio uneasiness at students of different courses are studied. It is established that the level of the general uneasiness was comparable at students of initial and older years and was rather low. At assessment of radio uneasiness, it is established that students have the average level of radio uneasiness concerning radiation environmental pollution and safety of application of medical radiation. The maximum level of a radio uneasiness came to light on younger courses, the average level of radio uneasiness – on older years.*

**Ключевые слова:** *radio uneasiness, students, radiation environmental pollution.*

*Зиматкина Т.И., Александрович А.С.*

### ОЦЕНКА УРОВНЯ РАДИОТРЕВОЖНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

*УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства образования Республики Беларусь*

**Abstract.** *В работе изучены уровни общей тревожности и радиотревожности у студентов разных курсов. Установлено, что уровень общей тревожности был сопоставим у студентов начальных и старших курсов и был относительно невысоким. При оценке радиотревожности установлено, что студенты имеют средний уровень радиотревожности по поводу радиационного загрязнения окружающей среды и безопасности применения медицинского облучения. Максимальный уровень радиотревожности выявлялся на младших курсах, средний уровень радиотревожности – на старших курсах.*

**Keywords:** *радиотревожность, студенты, радиационное загрязнение окружающей среды.*

**Relevance.** Almost all population of our country endured the emotional stress in connection with radiation Chernobyl accident in 1986. For the last decade, the population and other countries several times endured an emotional stress of the same character in connection with false information about radiation accidents on the nuclear power plant (NPP) near the place of the accommodation. Such emotional stress in connection with information (both false, and real) occurs according to the classical scheme described by G.Selye and is expressed in activation of a physiological neurohormonal system of adaptation of an organism. As a result of an emotional stress of people physiologically or reverts to the original state, or it forms other (sometimes higher) adaptation level. The emotional stress endured by the population in

1986 and the long nature of a complex of consequences of emergency radioactive pollution of territories, led to formation at the population of special emotional psychological state which began to be designated as «radio uneasiness» [1]. The feature of radiation to be invisible and intangible sense organs of the person generated numerous fears, which amplified after accidents on nuclear power plants, the enterprises for processing of radioactive materials and detection of dumps of radioactive waste within settlements and even big cities. The contribution to distribution of radio uneasiness was made also by accident on nuclear power plant «Fukushima» in Japan (2011), the decision on construction of the new NPP in Belarus (2011), news about malfunctions on the Ignalina NPP (2018), etc.

For 32 years, passed after the Chernobyl accident, the new generation that emotionally, on own experience did not endure this catastrophic event grew.

The temporary condition of radio uneasiness is normal and proper response of the person to a new ecological situation, for example, after large-scale radiation accident. The person from the radiative effects additional to natural background radiation level forms emotional and psychological violations at radio uneasiness at the conceptual level in connection with awareness of real-life danger. This condition of alarm for health (the, the children, family members, surrounding) can be hidden and unevident, shown only indirectly, in the form of fears, avoiding of unpleasant memoirs, excessively high general uneasiness, etc. In the popular press and in public consciousness there was a substitution of concepts at which the condition of inadequately high radio uneasiness was designated by the term «radio phobia» [5]. Officially approved concept of any phobia means a pathological condition of mentality (frustration) at which the person feels persuasive fear, panic fear something – actions, a situation, acts, etc. Radiofobiya leads to the fact that the panic before danger of radiation becomes the main motive forming all daily behavior of the person. In medicine, the term «radio phobia» is applicable only as the diagnosis of a mental disorder [1].

Rapid development of information space, growth of computer and telecommunicative technologies, their widespread introduction to all spheres of activity, industry, economy, science and education caused emergence of the obvious and hidden information and psychological influences, many of which have negative character and affect individual, group and public consciousness and its unconscious components, involving various psychological substructures and components of the personality [4]. Assessment of radio uneasiness is one of important indicators of social and hygienic monitoring which allows adequately quickly, objectively and quantitatively to assess the socially important psychological consequences of possible emergence of the emergency situations connected with operation of sources of the ionizing radiation and level of knowledge of negative impact of radiation on health of the population – for development of preventive measures for their prevention.

In this regard studying of level of radio uneasiness at young people, for example, at students of EE «Grodno State Medical University» (EE «GRGMU») as parts of the population which was affected by emotional consequences of the Chernobyl accident and living

in the territory of new nuclear power plant under construction is relevant.

**Purpose.** Determination of level of radio uneasiness and its assessment at students of EE «GSMU» for development of measures for their prevention.

Research problems:

1. Assessment of the general level of uneasiness of students of the Grodno state medical university.
2. Determination of level of radio uneasiness depending on degree of their knowledge of sources of ionizing radiation in the environment and medicine in the course of training.
3. Comparison of level of the general and radio uneasiness at students of EE «GSMU».
4. 144 students of EE «GSMU» were an object of a research. The first group was made by 58 students of 1 course of medical faculty who were not studying objects radiation and ecological medicine (REM), radiodiagnostics and radiation therapy (RDRT). The second – 40 students 2 courses of medical faculty, which are studying REM and not studying RDRT. The third – 46 students 3 courses of medical faculty, which mastered subject REM and studying RDRT. The age of respondents was from 17 to 21 years, middle age –  $18.5 \pm 1.5$  years.

**Materials and methods.** The research of level of the general uneasiness and radio uneasiness was conducted by means of two techniques developed at the St. Petersburg research institute of radiation hygiene of the Russian Ministry of Health: «Monitoring of social and psychological effects at the population of the radioactive polluted territories» on special five-point and four-point scales with the subsequent summation and assessment of results [1]. According to these techniques value judgment of danger characterizes feeling of safety of the person which, is one of characteristics of quality of life, technique is successfully applied within two decades, has approval [2]. Taking into account age characteristics of groups a theoretic-methodological basis of a research were the following theories: mentalities as reflection of reality (A.N. Leontyev, B.G. Ananyev, S.L. Rubenstein, B.M. Teplov); psychology of the relations (A.F. Lazursky, V.N. Myasishchev); activity (A.N. Leontyev, C.JI. Rubenstein); communication psychology (B.F. Lomov, A.A. Bodalev, etc.); installation psychology (D.N. Uznadze, A.C. Prangishvili); stress (N. of Selye, P.K. Anokhin, Yu.M. Gubachev, L.A. Kitayev-Smyk, F.I. Berezin), psychological protection of the personality and behavior koping (R.S. Lazarus,

C.S. Carver, N. Böiger, V.A. Tashlykov, P.M. Granovskaya, I.B. Lebedev, H.A. Orphan), akmeologichesky approach (E.H. Bogdanov, A.A. Bodalev, A.A. Derkach, etc.); subject approach (K.A. Abulkhanova, A.B. Brushlinsky, S.L. Rubenstein, etc.); psychology of radiation risk (V.N. Abramova, V.P. Vishnevskaya, T.A. Marchenko, V.Yu. Rybnikov, etc.) [3].

Statistical data processing of researches was executed by methods of parametrical and nonparametric statistics by means of a set of standard statistical programs.

Results of a research. At assessment of the general uneasiness it was defined that in all group investigated it is not high – on average  $2.2 \pm 0.7$  points. Indicators of the general uneasiness in each of the examined groups had no statistically significant difference –  $2.5 \pm 0.8$ ;  $2.1 \pm 0.5$  and  $2.0 \pm 0.5$ , respectively. So, among five most highly estimated danger factors students specify on such as nervous stress (it is estimated as the most dangerous factor on average  $4.7 \pm 2.4$  points), transport accidents, the military conflicts, crimes and violence, not radiation pollution of the environment and home accidents. In all groups investigated the level of radio uneasiness was above an indicator of the general uneasiness – on average  $3.2 \pm 1.3$  points and  $4.1 \pm 1.7$ ;  $3.1 \pm 1.2$ ;  $3.0 \pm 1.1$  points in groups, respectively.

For comparison: radio uneasiness of the population of the polluted territories is rather high and averages 4.6 points. It means that 93% of the population consider radioactive pollution of the environment dangerous and very hazardous to health, estimating it at 4 and 5 points. Besides, among five most highly estimated danger factors the population specifies on such as nervous stress, insufficient medical care, economic difficulties and failure to follow laws. Along with it most of respondents do not consider dangerous to own health seven last factors (home accidents, smoking, alcohol, AIDS, etc.). On average the population estimates these factors at 3 and less points, i.e. considers them acceptable [5].

At assessment of radio uneasiness of student's average score, all respondents had  $24 \pm 5$  points that corresponds to the average level of radio uneasiness. Decrease in average number of points depending on group of a research was noticed. So the maximum level of radio uneasiness was revealed at students of 1 group –  $29 \pm 8$  points that corresponds to the high level of radio uneasiness. Students of 2 and 3 groups an indicator of radio uneasiness had  $21 \pm 4$  and  $20 \pm 4$  points respectively – the average level of radio uneasiness.

Thus, the conducted researches showed that radio

uneasiness level at students of medical school is rather high and takes the second place after a stress factor. As the option of minimization of such level of radio uneasiness can be applied a didactic method in educational process at department of radiodiagnostics and radiation therapy with emphasis on need of the person for information on radiation. Polls of the last years executed in various territories and in various inspections demonstrate that absolute majority (up to 70% of the population in different age groups) still «want» and «very much want» to know more about radiation [5]. Besides, the population forgets about measures of protection over time, and young people (students) are still a little informed on it. Need information on protective measures as well those who it is possible by the nature of the professional activity will be connected with ionizing radiation (radiologists, roentgen endovascular surgeons, etc.).

The increased uneasiness and concern for the health at students occurs under the influence of initial wrong ideas of radiation hazard as environment factor, which decrease in process of increase in knowledge concerning radiation and ecological medicine, radiodiagnostics and radiation therapy.

**Conclusions.** The social security of the population, economic stability, and sufficient level of knowledge and openness of society are the important conditions promoting prevention of radio uneasiness at the most vulnerable category of the population – at youth. Increase in level of knowledge of radiation at medical students is followed by natural decrease in level of the specific concern and alarm connected from radiation overestimated by hazard assessment. The trust to a source of information promotes formation at students of the most objective and adequate scientific ideas of radiation. Protection of the population against the injuring and inadequate information on radiation is possible only with basic radiation and hygienic knowledge at the general population, and at health workers – first of all.

Despite it at medical students with 1 on 3 course the average level of radio uneasiness concerning radiation environmental pollution and safety of medical radiation remains.

After the Chernobyl radiation accident, inadequately high radio uneasiness level at the population was result of an emotional stress of the information nature and is supported by many factors so far. It is possible to distinguish from them as the main, which are connected directly with the long nature of a radiation-influencing factor at pollution of territories, and temporary and

situational factors, which are characteristic of concrete radiation accident. Treat the major factors supporting the overestimated assessment by the population of danger of radiation to health:

- features of perception by the person of radiative effects which is not given in direct feeling (indirect and information formation of ideas of radiation and radiation hazard);

- absence at the population (as an example, group of students of 1 course) basic evidence-based knowledge about radiation, about doses of radiation and about an opportunity to protect itself, the relatives;

- understanding by the person of probability of emergence of consequences, adverse for health, from radiative effects during all his life.

Thus, among a complex of factors that promote formation of inadequately level of radio uneasiness among students the lack information and radiation and its use including in the medical purposes is. Respectively decrease in high level of radio uneasiness is a problem for which solution measures of psychology and pedagogical character are necessary.

### **Литература**

5. Bortnovskij V.N. Ecological medicine. [Jekologicheskaja medicina]. Minsk: Novoe znanie; M: INFRA-M, 2014. (in Russian)

6. Arkhangelskaya G.V., Zykova I.A., Teodorovich O.A. Radio uneasiness of the population and measure for its decrease. Social and psychological consequences of accident on the ChNPP. «Chernobyl – 20 years later. Social and economic problems and prospects of development of affected territories». Bryansk; 2006: 30-40. (in Russian)

7. Zykova I.A., Arhangel'skaja G.V. The information help to the population according to prevention and mitigation of social and psychological consequences of impact on the population of adverse factors of the radiation nature: tutorial for doctors. [Informacionnaja pomoshh' naseleniju po preduprezhdeniju i smjagcheniju social'no-psihologicheskikh posledstvij vozdeystvija na naselenie neblagoprijatnyh faktorov radiacionnoj prirody: posobie dlja vrachej]. – Sankt-Peterburg; 2003. (in Russian)

8. Kulagina I.Ju., Koljuckij V.N. Age psychology: Full life cycle of development of the person Tutorial for students of higher educational institutions. [Vozrastnaja psihologija: Polnyj zhiznennyj cikl razvitija cheloveka Tekst. Ucheb. posobie dlja studentov vysshih uchebnyh zavedenij]. M.: TC «Sfera», with participation «Jurajt»; 2003. (in Russian)

9. Ljashuk A.B. Current state of a problem of information and psychological safety of the personality. TRTU News. Thematic release «Psychology and pedagogics». Taganrog: TRTU, 2006; 1(56): 230-232. (in Russian)

10. Rumjanceva G.M. Chernobyl accident and mental health of victims (results of a 20-year research). Collection of materials of a scientific and practical seminar «Chernobyl: ecology, person, health» (Moscow, December 6-7, 2006). M.; 2006: 124. (in Russian).

---

### **Контакты авторов:**

*Александрович А.С.*

*e-mail: aleks\_as@tut.by*

### **Конфликт интересов: отсутствует**

# Медико-биологические науки Medical and biological Sciences

УДК 616.08:617.753:617.726-009.17

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.71.14.009

*Овечкин И.Г.<sup>1</sup>, Юдин В.Е.<sup>1</sup>, Будко А.А.<sup>1</sup>, Гаджиев И.С.<sup>2</sup>*

## ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АСТЕНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ АККОМОДАЦИОННОЙ АСТЕНОПИИ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО КАБИНЕТА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

<sup>1</sup>Филиал №2 ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Аннотация.** Возникновение у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (первой стадии) астенического или астено-невротического синдромов сопровождается астенической формой аккомодационной астенопии, что проявляется существенным ухудшением объективных показателей аккомодационной системы глаза. Разработанная двухэтапная (общая аудио-визуальная релаксация, стимуляция зрения) методика обеспечивает требуемый уровень эффективности восстановительного лечения, что подтверждается выраженной положительной динамикой показателей объективной аккомодографии, «качества жизни» пациента, а также изменением степени тяжести астенопии от стадии субкомпенсации до стадии компенсации.

**Ключевые слова:** астенопия, дисциркуляторная энцефалопатия, аудио-визуальная релаксация, стимуляция зрения.

*Ovchkin I.G.<sup>1</sup>, Yudin V.E.<sup>1</sup>, Budko A.A.<sup>1</sup>, Gadzhiev I.S.<sup>2</sup>*

## RECONSTRUCTIVE TREATMENT OF THE ASTHENIC FORM OF ACCOMMODATION ASTHENOPIA IN A SPECIALIZED OFFICE FOR MEDICAL REHABILITATION OF THE ORGAN OF VISION

<sup>1</sup>Branch №2 of FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of Russia<sup>2</sup>FSBEI HE "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

**Abstract.** The occurrence of asthenic or astheno-neurotic syndromes in patients with discirculatory encephalopathy (first stage) is accompanied by an asthenic form of accommodation asthenopia, which is manifested by a significant deterioration in the objective indicators of the accommodation system of the eye. The developed two-stage (general audio-visual relaxation, stimulation of vision) technique provides the required level of effectiveness of rehabilitation treatment, as evidenced by the pronounced positive dynamics of the indicators of objective accommodation, "quality of life" of the patient, as well as a change in the severity of asthenopia from the stage of subcompensation to the stage of compensation.

**Keywords:** asthenopia, discirculatory encephalopathy, audio-visual relaxation, stimulation of vision.

### Введение

Проблема диагностики и лечения астенопии (по МКБ-10 класс H53п.1.) признается актуальной в офтальмологической практике, так как данное состояние достаточно часто встречается у пациентов с близорукостью или компьютерным зрительным синдромом. Согласно мнению «Экспертного совета по аккомодации и рефракции Российской Федерации (ЭСАР)» астенопия – функциональное

расстройство зрения с характерными симптомами, при котором выполнение зрительной работы затруднено или невозможно, при этом «ЭСАР» предлагает классификацию, различающую следующие четыре формы астенопии: аккомодационную (наиболее частая форма, разделяющаяся на рефракционную, астеническую и спазматическую формы), мышечную, сенсорную и психоэмоциональную [1].

Следует отметить, что в диагностическом плане

современные объективные методы исследования аккомодации позволяют (в отличие от традиционных измерений объема и резервов) существенно повысить уровень оценки аккомодационной системы глаза [2,3]. В лечебном плане необходимо учитывать, что применительно к пациентам с астенической формой аккомодационной астенопии (АФАА) наиболее физиологическим методом представляются монокулярные оптические тренировки, направленные на увеличение объема абсолютной аккомодации, а также непосредственное воздействие на цилиарную мышцу глаза с целью проведения «физиологического массажа» [4].

Необходимо подчеркнуть, что АФАА может являться функциональным проявлением нарушений нервно-психологического статуса пациента (в виде астении, астено-невротического синдрома), которые, в свою очередь, возникают при различных эндокринно-метаболических расстройствах, легочных, сердечных и неврологических заболеваниях [5,6]. При этом одной из наиболее частых патологий, при которой диагностируются астено-невротические проявления, является наличие у пациента дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). Данное заболевание (с позиций диагностики и лечения) признается одним из ведущих в современной отечественной неврологии в силу широкого распространения, преимущественным поражением на начальном этапе лиц трудоспособного возраста, а также тяжелыми медико-социальными последствиями [7]. Применение в процессе восстановительной терапии астенического (астено-невротического) синдромов у больных ДЭП методов, направленных на улучшение вегетативных, когнитивных, зрительных и эмоционально-волевых нарушений, может сократить сроки лечения, добиться замедления прогрессирования заболевания и повысить качество жизни пациентов [8].

Изложенные положения послужили основой для проведения настоящего исследования, выполненного с целью разработки и оценки эффективности методики восстановительного лечения (в условиях специализированного кабинета медицинской реабилитации органа зрения) АФАА у пациентов с явлениями ДЭП.

#### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 64 пациента (44 – мужчины, 20 – женщины) в возрасте 37-44 года (средний возраст  $39,4 \pm 0,6$  года), находившихся на лечении по поводу ДЭП (первой стадии). Критериями включения пациентов в исследова-

ния являлись: наличие характерных для аккомодационной астенопии жалоб, свидетельствующих о стадиях субкомпенсации или декомпенсации (по рекомендациям «ЭСАР» на основе стандартного анкетирования), возраст не более 44 лет (для исключения пресбиопии), слабо миопическая (с величиной сферического эквивалента не более 3,0 дптр) или эметропическая рефракция. Критериями исключения из исследования являлись наличие альтернативной рефракционной патологии, глаукомы, заболеваний хрусталика, сетчатки или зрительного нерва, а также тяжелые системные заболевания организма. Все пациенты были разделены на две равнозначные по полу, возрасту и уровню субъективного зрительного статуса на две группы – контрольную (КГ, 30 пациентов) и основную (ОГ, 34 пациента). Пациенты КГ в процессе лечения получали традиционное восстановительное лечение, включающее в себя: медикаментозную (ноотропную) терапию, массаж, лечебную физкультуру, фитотерапию, диетотерапию, когнитивные тренировки. Пациентам ОК, наряду с традиционным лечением, выполнялся курс восстановительной коррекции зрения.

Разработанная методика восстановительной коррекции основывалась на двух этапах. В рамках первого выполнялась аудио-визуальная релаксация, основанная на сочетанном воздействии музыкотерапии и специально разработанных психорелаксирующих фильмов (производства компании «GALILEO MULTIMEDIA AG», США). Релаксирующий эффект в фильмах достигается за счет цветового решения (преобладают зеленые и голубые тона), воспроизведения в сюжете естественных биологических ритмов, а также объектов съемки (водная гладь, лес). В музыкальном оформлении используется спокойная, мелодичная музыка, записи шума прибора, пения птиц (фильмы «Очарование природы», «Внутренняя тишина», «Водопады» и др.). Проведение релаксации осуществлялось в специальном кабинете с предъявлением фильма на экране (музыкального сопровождения в наушниках) в течение 30 минут. Общий вид сеанса аудио-визуальной релаксации представлен на рисунке 1.

Применение данной методики было обосновано доказанностью ее эффективности у пациентов с нарушением психологической адаптации [9].

В рамках второго этапа осуществлялось восстановительное лечение цилиарной мышцы глаза с использованием двух следующих апробированных в офтальмологической практике аппаратов [10].



Рис. 1. Сеанс аудио-визуальной релаксации

Аппарат для прямого транссклерального ИК-воздействия на цилиарную мышцу глаза («физиологический массаж») «Макдэл -009», представляющий собой бинокляр в виде очков со встроенными в каждый канал полупроводниковыми лазерными источниками и светодиодами для фиксации взгляда. При фиксации взгляда на метку светодиода два коллимированных лазерных пучка, размером 2 мм, попадают на склеру в перилимбальной области проекции цилиарной мышцы на 3 и 9 час. Конструкция прибора позволяет осуществлять как биноклярное, так и монокулярное воздействие. Рекомендуется использовать II и III режимы воздействия (1-1,5 мВт). Время монокулярной процедуры составляет 7 мин. При этом за один сеанс на уровне цилиарной мышцы создается доза 0,2-0,3 Дж/см<sup>2</sup>. Общий вид прибора представлен на рисунке 2.



Рис. 2. Общий вид аппарата для прямого транссклерального ИК-воздействия на цилиарную мышцу глаза «Макдэл -009»

Аппарат «Ручеек», предназначенный для оптико-рефлекторной тренировки абсолютной аккомодации, представляющий собой цифровой блок управления, над которым установлен ряд излучателей и сменная линза. Излучатели выполнены

в форме полых цилиндров и находятся вдоль оси линзы. На боковых их поверхностях помещены знаки, подсвечиваемые изнутри источником света. В ходе тренировочного процесса, глаз располагается перед линзой, рефлекторно отслеживая подвижный объект, при переключении источников света. Угловой размер знаков, при этом сохраняется неизменным относительно глаза. Электронное управление излучателями, выполняет кратковременную фиксацию изображений в крайних положениях. Впереди блока излучателей, расположен кронштейн с линзой, который обеспечивает окклюзию незадействованного глаза, а также экранирование периферийного поля зрения с возможностью оперативной смены линзы. В комплект входят восемь линз различного номинала, что позволяет учитывать индивидуальные особенности зрения пациента и повышает эффективность тренировки. Цифровой блок управления включает 6 программ для тренировки аккомодации. Каждая из программ имеет свою длительность сеанса (2-9 мин.), а также собственный алгоритм тренировки. Общий вид прибора представлен на рисунке 3. Время монокулярной процедуры составляло 6 минут.



Рис. 3. Общий вид аппарата для оптико-рефлекторной стимуляции аккомодации «Ручеек»

Общая продолжительность восстановительной коррекции органа зрения составляла 10 ежедневных сеансов по 56 минут.

Комплексная оценка состояния зрения выполнялась путем измерения некорректированной остроты зрения вдаль, исследования аккомодационной системы глаза и обследования субъективного статуса. Исследование состояние аккомодационной системы глаза выполнялось на основе методики объективной аккомодографии на приборе «Righton Speedy-1» (Япония), при этом обработка аккомодограмм осуществлялась с помощью специально раз-

работанной компьютерной программы, позволяющей, наряду с качественной оценкой, определять количественные показатели (коэффициент микрофлюктуаций (КМФ), показатель устойчивости КМФ ( $\sigma$ КМФ), коэффициент аккомодационного ответа (КАО), коэффициент устойчивости аккомодограммы ( $\sigma$ КАО), коэффициент роста аккомодограммы (КР). Исследование субъективного зрительного статуса выполнялось по апробированным в литературе опросникам, оценивающим «Качество зрительной жизни» (КЗЖ) [11] и субъективные проявления аккомодационных нарушений (опроснику «ЭСАР»). При заполнении данного опросника пациенту предлагалось оценить выраженность жалоб на зрение по 10-балльной шкале, где: 0 баллов – жалобы отсутствуют; 10 баллов – максимальная выраженность субъективного симптома. После заполнения анкеты рассчитывался коэффициент выраженности аккомодационных нарушений (КВАН), как суммарная выраженность синдрома по всем предлагаемым симптомам (таким образом, минимальная выраженность составляла 0 баллов, максимальная – 100 баллов). При этом согласно рекомендациям «ЭСАР» выделяют три стадии выраженности астенопии – компенсации (КВАН до 30 баллов), субкомпенсации (КВАН в пределах 31-60 баллов) и декомпенсации (КВАН более 60 баллов). Общий вид опросника представлен в таблице 1.

Таблица 1

Методика оценки субъективных проявлений аккомодационных нарушений (рекомендована «ЭСАР»)

№ п/п	Субъективные симптомы
1.	Чувство «затуманивания» зрения
2.	Трудности в перефокусировке с ближних предметов на дальние и обратно
2.	Чувство инородного тела, песка, жжения в глазу
3.	Пелена перед глазами
4.	Чувство «усталости» зрения
5.	Чувство общей усталости
6.	Головная боль
7.	Кратковременное двоение в глазах
8.	Чувство «тяжести» в глазах, на веках
9.	Болевые ощущения в глазах, висках, в области глазниц
10.	Болевые ощущения при движении глаз

Обследование состояния аккомодационной системы глаза и субъективного статуса выполнялось до и непосредственно после восстановительной коррекции органа зрения.

### Результаты

Результаты динамики оцениваемых показателей у пациентов ОГ и КГ до и после проведения курса восстановительной коррекции зрения представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 результаты свидетельствуют о выраженных, статистически значимых различиях между ОГ и КГ в положительной динамике повышения некорректированной остроты зрения вдаль (на 0,07 отн.ед.,  $p < 0,05$ ), КАО (на 0,13 отн.ед.,  $p < 0,01$ ), КР (на 0,05 отн.ед.,  $p < 0,01$ ), КМФ (на 5,1%,  $p < 0,01$ ), КЗЖ (на 2,8%,  $p < 0,05$ ) и снижения КВАН (на 13,4 балла,  $p < 0,01$ ).

Таблица 2

Результаты динамики показателей остроты зрения вдаль, объективной аккомодографии и субъективного статуса пациентов КГ и ОГ (до и после проведения курса восстановительной коррекции органа зрения)

Положительная динамика показателя (среднее по группам)	Контрольная группа	Основная группа	p
Повышение некорректированной остроты зрения вдаль, отн.ед.	0,01	0,08	<0,01
Повышение коэффициента аккомодационного ответа, (КАО), отн.ед.	0,01	0,14	<0,01
Снижение разброса коэффициента аккомодационного ответа ( $\sigma$ КАО), %	16,4	18,2	>0,05
Повышение коэффициента роста аккомодограммы (КР), отн.ед.	0,01	0,06	<0,01
Повышение коэффициента микрофлюктуаций (КМФ), %	4,7	9,8	<0,01
Снижение разброса коэффициента микрофлюктуаций ( $\sigma$ КМФ), %	6,4	7,0	>0,05
Снижение коэффициента выраженности аккомодационных нарушений (КВАН), баллы	8,2	21,6	<0,01
Повышение «Качества зрительной жизни» (КЗЖ), %	0,8	3,6	<0,05

Изложенные результаты иллюстрируются следующими аккомодограммами.



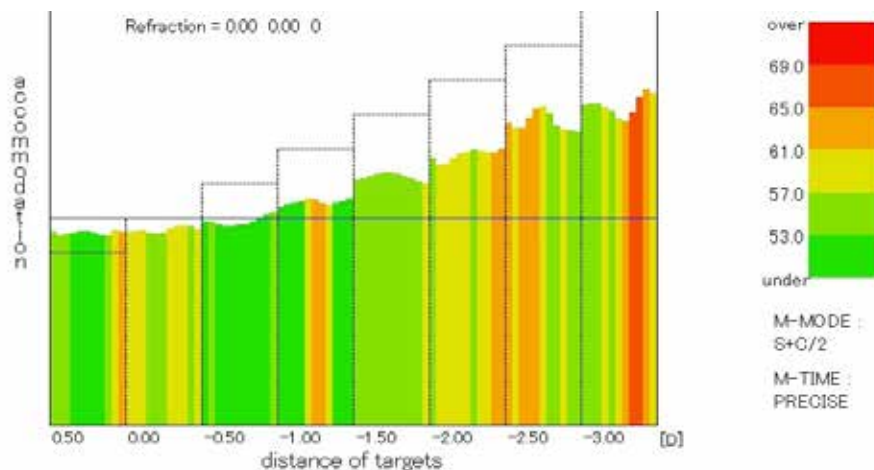


Рис. 4. Аккомодограмма пациента К-на, 39 лет (левый глаз) без признаков АФАА («нормальная» аккомодограмма). Параметры аккомодограммы: КАО=0,34; КМФ=55,9; КР=0,49;  $\sigma$ КАО=0,23;  $\sigma$ КМФ=2,6. Отмечается равномерное нарастание аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена зелено-бурым цветом, что соответствует нормальным показателям микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза

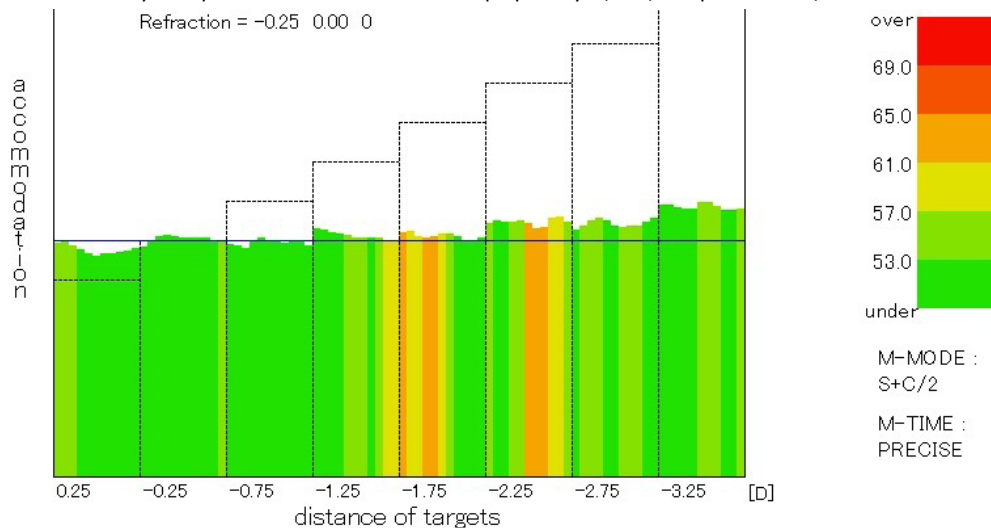


Рис. 5. Аккомодограмма пациента П-го, 41 год (правый глаз), диагноз ДЭП (первая стадия), АФАА, до восстановительного лечения. Параметры аккомодограммы: КАО=0,06; КМФ=52,7; КР=0,14;  $\sigma$ КАО=0,07;  $\sigma$ КМФ=2,5. Отмечается практически отсутствие нарастание аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена преимущественно зеленым цветом, что соответствует слабой выраженности флюктуаций цилиарной мышцы глаза.

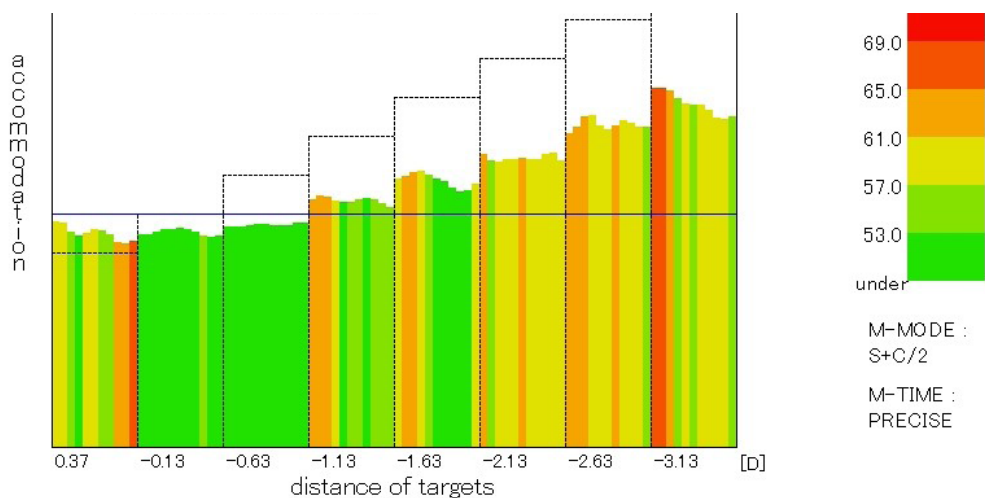


Рис. 6. Аккомодограмма пациента П-го, 41 год (правый глаз), диагноз ДЭП (первая стадия), АФАА, после восстановительного лечения. Параметры аккомодограммы: КАО=0,28; КМФ=57,7; КР=0,44;  $\sigma$ КАО=0,26;  $\sigma$ КМФ=5,2. Отмечается практически нормальное нарастание аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена зелено-бурым цветом, что соответствует нормальным показателям микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза.

### Обсуждение

Обсуждая в целом представленные результаты, следует отметить три положения. Первое связано с определением диагностических критериев АФАА на основе показателей объективной аккомодографии. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее информативными параметрами являются КАО и КР, которые отображают степень реакции (ответа) аккомодационной мышцы глаза на предъявляемый оптический стимул. В меньшей степени информативным представляется показатель КМФ, оценивающий уровень флюктуаций цилиарной мышцы. Показатели «разброса» ( $\sigma$ КАО,  $\sigma$ КМФ) применительно к диагностике АФАА мало информативны. В этой связи следует также подчеркнуть, что по абсолютным значениям параметры КАО, КР и КМФ соответствуют (согласно рекомендациям «ЭСАР») состоянию слабости аккомодации, что, применительно к пациентам с ДЭП, достаточно аргументированно доказывает возможность рассмотрения состояния аккомодационной системы глаза в качестве одного из действенных индикаторов астенического или астено-невротического синдромов. Кроме того, настоящее исследование подтверждает мнение ряда офтальмологов и специалистов по медицинской реабилитации, указывающих на высокую диагностическую эффективность методики объективной аккомодографии [12,13,14].

Второе положение определяет обоснованность разработанной методики восстановительного лечения пациентов с АФАА с позиций современных требований к медицинской реабилитации. Действительно в настоящее время все большее внимание уделяется комплексному (мультидисциплинарному) подходу к проведению реабилитационных мероприятий [15,16]. Применяемая в настоящей работе двухэтапная (общая аудио-визуальная релаксация, стимуляция зрения) методика лечения в полном объеме соответствует тенденциям развития медицинской реабилитации, что также отображает выявленную клиническую эффективность.

Третье положение определяет практическую целесообразность разработанной методики с позиций выраженной, положительной динамики субъективного статуса пациента. Накопленный опыт медицинской практики указывает, что традиционные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования далеко не всегда обеспечивают врачу полную картину того, что происходит с пациентом в силу того, что болезнь влияет не только на физическое состояние человека, но и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, часто изменяя его место и роль

в социальной жизни. В свете данного положения для оценки последствий болезни и (или) эффективности проведенного лечения в клинической медицине сформулирован использовавшийся в социологии и политологии термин «качества жизни». Следует отметить, что последнее десятилетие характеризуется существенным увеличением объема публикаций по исследованию «качества жизни» в различных областях медицинской практики [17,18,19]. В настоящей работе использовался апробированный ранее опросник для исследования КЗЖ, при этом статистически значимая положительная динамика данного показателя после восстановительного лечения закономерно отражает, с нашей точки зрения, существенное улучшение параметров аккомодационной системы глаза. Особенно важно подчеркнуть, что до лечения среднее (по группе пациентов) абсолютное значение показателя КВАН составляло 42,8 балла, что (по рекомендациям «ЭСАР») соответствовало состоянию субкомпенсации астенопии. После лечения данный показатель составлял 21,2 балла, что соответствовало уже состоянию компенсации астенопии.

### Заключение

Возникновение у пациентов с ДЭП (первой стадии) астенического или астено-невротического синдромов сопровождается АФАА, что проявляется существенным ухудшением объективных показателей аккомодационной системы глаза. Разработанная двухэтапная (общая аудио-визуальная релаксация, стимуляция зрения) методика обеспечивает требуемый уровень эффективности восстановительного лечения, что подтверждается выраженной положительной динамикой показателей объективной аккомодографии, «качества жизни» пациента, а также изменением степени тяжести астенопии от стадии субкомпенсации до стадии компенсации.

### Литература

1. Проскурина, О.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии /О.В.Проскурина [и др.] // Российский офтальмологический журнал.-2016.-№4.- С.69-73.
2. Овечкин, И.Г. Диагностические критерии аккомодационной астенопии / И.Г.Овечкин, А.В.Мальшев, И.В. Грищенко, В.Е.Юдин // Катарактальная и рефракционная хирургия.-2017.-Т.17,№2.-С.7-10.
3. Махова, М.В., Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации /М.В.Махова, В.В. Страхов //Российский офтальмологический журнал.-2019.-Т.12,№3.-С.13-19.
4. Тарутта, Е.П. Нехирургическое лечение прогрес-

- сирующей близорукости / Е.П.Тарутта, Е.Н.Иомдина, Н.А.Тарасова // РМЖ. Клиническая офтальмология.-2016.-№ 4.-С. 204–210.
5. Шакирова, И.Н. Астения – междисциплинарная проблема / И.Н. Шакирова, Г.М. Дюкова // Трудный пациент.-2012.-Т.10,№5.-С.14-16.
6. Чутко, Л.С. Астенические расстройства в клинической практике / Л.С.Чутко // Медицинский совет.-2011.-№9-10.-С.104-107.
7. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О.С.Левин // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 72–79.
8. Мокина,Т.В. Применение адаптола при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т.В. Мокина, Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - М. - 2009. – Т. 109, №6, - С. 76-77.
9. Шакула, А.В. Аккомодационные эффекты аудио-визуальной стимуляции у пациентов зрительно-напряженного труда с нарушениями психологической адаптации /А.В.Шакула, Г.А.Емельянов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.-2014.-№1.-С.6-8.
10. Шакула А.В. Современные методы физиотерапевтического воздействия на аккомодационно-рефракционную систему глаза /А.В.Шакула, Г.А.Емельянов, С.Ю.Щукин // Вестник восстановительной медицины.-2012.-№4.-С.68-72.
11. Восстановительная офтальмология /под ред. А.Н. Разумова, И.Г.Овечкина. – М.: Воентехиниздат, 2006. - 96 с.
12. Миронов, А.В. Сравнительная оценка объективных и субъективных показателей аккомодационной системы глаза у лиц зрительно-напряженного труда / А.В.Миронов, И.Г.Овечкин // Современная оптометрия.-2015.-№6.-С.16-19.
13. Емельянов, Г.А. Состояние аккомодации как индикатор синдрома хронической усталости у пациентов зрительно-напряженного труда /Г.А.Емельянов // Катарактальная и рефракционная хирургия.-2013.-№1.С.23-25.
14. Шакула, А.В. Оценка состояния аккомодации и «качества жизни» у пациентов зрительно-напряженного труда с расстройствами психологической адаптации / А.В.Шакула, Г.А.Емельянов // Вестник восстановительной медицины.-2013.-№4.-С.52-56.
15. Иванова, Г.Е. Как организовать медицинскую реабилитацию /Г.Е.Иванова [и др.] // Вестник восстановительной медицины.-2018.-№2.-С.2-12.
16. Овечкин, И.Г. Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда // И.Г.Овечкин, В.Е.Юдин, А.В.Миронов, Г.А.Емельянов // Офтальмология.-2015.-Том 12,№2. -С.68-73.
17. Малышев, А.В. Методы оценки «качества жизни» пациента в офтальмологической практике /А.В. Малышев, В.Д. Семькин, Г.Ю. Карапетов // Современная оптометрия.-2015.-№7.-С.34-38.
18. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова// СПб.:ЗАО «ОЛМА Медиа групп», 2007. - 320 с.
19. Пушкарев, А.Л. Качество жизни: структура и перспективы использования его в лечении и реабилитации / А.Л. Пушкарев, Н.Г. Аринчина, Н.Е. Крылова // Проблемы реабилитации.- 2000.- №1.- С. 32-37.

---

**Контакты авторов:**

*Овечкин И.Г.*

*e-mail: doctoro@mail.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616-091.8:616.36-002+618.1-006

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.92.52.010

*Богомолов П.О., Федосьина Е.А., Коблов С.В.*

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОБИОПАТОВ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (ГЕНОТИП 3) И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

*Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

**Аннотация.** Введение. Стеатоз гепатоцитов, часто наблюдаемый у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), ассоциирован с развитием инсулинорезистентности (ИР). Доказано, что прогрессирование стеатоза способствует развитию воспаления печеночной ткани и усилению фиброза печени. Другой важнейшей проблемой, ассоциированной с ИР является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Особенностью таких пациенток является сочетание ХГС и СПКЯ может приводить к усилению стеатоза гепатоцитов и приводит к прогрессированию как болезней печени, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Материал и методы. Всего в исследование была включена 137 пациенток с ХГС (генотип 3), у 81 пациентки был диагностирован СПКЯ (группа I). Остальные пациентки (56), не имевшие признаков дисфункции яичников составили группу контроля (группа II). Были изучены гистологическая активность воспаления, развитие фиброза, степень выраженности стеатоза гепатоцитов по данным гепатобиопсии. Каждая группа была разделена на подгруппы с наличием стеатоза и без такового. Из исследования были исключены пациентки с иными причинами формирования стеатоза гепатоцитов, кроме ХГС (генотип 3) и СПКЯ. Результаты. Гистологическая активность и стадия фиброза не отличались в указанных группах. Достоверно чаще стеатоз гепатоцитов выявлялся у пациенток с сочетанием ХГС (генотип 3) и СПКЯ, причем выраженность стеатоза так же была выше в указанной группе. Пациентки со стеатозом гепатоцитов имели более высокие гистологические показатели гистологической активности и более продвинутый фиброз печени. Выводы. У женщин с ХГС (генотип 3) и СПКЯ отмечено более частое выявление стеатоза гепатоцитов, а так же более высокой степени жировой дистрофии печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, синдром поликистозных яичников, стеатоз, воспаление, фиброз.

*Bogomolov P.O., Fedosina E.A., Koblov S.V.*

## PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATOBIOPATHS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (GENOTYPE 3) AND POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

*Moscow Regional Research and Clinical Institute after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia*

**Abstract.** Background. Hepatocyte steatosis, often observed in patients with chronic hepatitis C (CHC), is associated with the development of insulin resistance (IR). The progression of steatosis has been shown to promote inflammation of hepatic tissue and increase liver fibrosis. Another major problem associated with IR is Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). The peculiarity of such patients is the combination of CHC and PCOS can lead to increased steatosis of hepatocytes and lead to the progression of both liver and cardiovascular diseases. Material and methods. A total of 137 patients with CHC (Genotype 3) were included in the study, and 81 patients were diagnosed with HCV (group I). The rest of the patients (56) who had no signs of ovarian dysfunction formed the control group (group II). Histological activity of inflammation, fibrosis development, degree of hepatocyte steatosis severity according to hepatobiopsy data were studied. Each group was divided into subgroups with and without steatosis. Patients with other causes of hepatocyte steatosis, except for CHC (genotype 3) and PCOS, were excluded from the study. Results. Histological activity and stage of fibrosis did not differ in these groups. Steatosis of hepatocytes was reliably detected more frequently in patients with a combination of CHC (genotype 3) and PCOS, and the intensity of steatosis was also higher in this group. Patients with steatosis of hepatocytes had higher histological indices of histological activity and more advanced liver fibrosis. Conclusions. More frequent detection of steatosis of hepatocytes as well as higher degree of fatty liver dystrophy was observed in women with CHS (genotype 3) and PCOS.

**Keywords:** chronic hepatitis C, polycystic ovary syndrome, steatosis, inflammation, fibrosis.

## Введение

Хронический гепатит С (ХГС) в настоящее время занимает одно из лидирующих мест в структуре болезней печени мировой популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2015 г., в мире около 71 млн человек инфицировано вирусом гепатита С (HCV), что составляет около 1% всего населения, а в 2016 г. от последствий ХГС (главным образом от декомпенсации цирроза и первичного рака печени) погибли почти 400 тыс. человек. Актуальна проблема заболеваемости ХГС и в РФ, где общее число пациентов с ХГС составляет примерно 4,9 млн человек [1]. В связи со значительной распространенностью и социальной значимостью ХГС, особенно важен поиск высокоэффективных и при этом доступных лекарственных средств, позволяющих в относительно небольшой промежуток времени снизить бремя данного заболевания в России.

На долю ХГС (генотип 1) в РФ в конце прошлого столетия приходилось около 82% случаев, однако в некоторых регионах все же преобладал 3 генотип ХГС. Последние исследования предоставили данные о суммарном снижении доли 1-го генотипа до 53-60% и увеличении количества случаев верификации 3-го генотипа ВГС до 38-40% [2].

Жировая дистрофия гепатоцитов является довольно частым патоморфологическим феноменом [3, 4, 5], и является обязательным фактором в диагностике таких заболеваний, как алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени, в последнее время все чаще называемой «метаболической болезнью печени». Причиной развития стеатоза гепатоцитов у больных с HCV генотипов 1, 2, 4 обычно являются метаболические нарушения, нов случае инфицирования генотипом 3 наличие стеатоза достоверно сопряжено с генетическими особенностями данного генотипа и обусловлено влиянием вирус-индуцированных процессов [6, 7, 8]. К тому же, жировая дистрофия гепатоцитов у пациентов, инфицированных 3-м генотипом HCV, выявляется значительно чаще (по разным данным, до 70% инфицированных) и является одним из факторов, снижающих эффективность проводимой противовирусной терапии [5, 9, 10]. Стеатоз гепатоцитов так же относится к числу факторов, ускоряющих прогрессирование фиброза печени [3, 4, 5]. Среди множества факторов, так же ассоциированных со стеатозом печени, важнейшее место занимает инсулинорезистентность (ИР) [3, 11]. Проведены исследования, выявившие, что вос-

паление, связанное с HCV, стимулирует нарушение ИР путем повышения уровня IL-1, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , IL-6 и лептина, стимулирует экспрессию ингибитора киназы каппа бета, протеинкиназы, что вызывает ИР путем ингибирующего фосфорилирования серина в IRS-1 [10].

ИР так же является одним из ведущих факторов патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), который в настоящее время диагностируется у 5-10% женщин детородного возраста и является одной из главных причин женского бесплодия. У данной категории пациенток часто является сочетание аменореи с жировой дистрофией гепатоцитов, что, в свою очередь, в будущем может повысить вероятность развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений, приводит к длительному лечению у гинеколога и репродуктолога. [12]

## Цель исследования

Изучение патоморфологических особенностей ткани печени у пациенток с ХГС (генотип 3) и СПКЯ.

## Задачи исследования

Определить гистологические характеристики воспаления печеночной паренхимы при ХГС (генотип 3) у пациенток с СПКЯ.

Выявить особенности фиброза печеночных долек у пациенток с ХГС (генотип 3) и СПКЯ.

Сравнить различие степени стеатоза гепатоцитов у пациенток с ХГС (генотип 3) на фоне СПКЯ и без нарушения функции яичников.

## Материал и методы исследования.

Были проанализированы гепатобиоптаты 137 пациенток с ХГС (генотип 3). Все пациентки были разделены на 2 группы: у 81 пациентки был диагностирован СПКЯ (группа I); у 56 пациенток, составивших группу контроля, не было выявлено признаков дисфункции яичников (группа II).

Во всех случаях последовательно были изучены: гистологическая активность воспаления, степень фиброза, а также выраженность стеатоза гепатоцитов по данным гепатобиопсии. С учетом известного факта влияния стеатоза на активность воспаления и выраженность фиброза, каждая группа была разделена на подгруппы с наличием стеатоза и без такового.

Учитывая вероятность влияния других факторов формирования стеатоза гепатоцитов, кроме ХГС (генотип 3) и СПКЯ, нами были определены параметры включения и невключения в исследование, которые позволили исключить другие причины повреждения печени.

В исследование были включены женщины от 18 до 45 лет, с диагностированным ХГС-3 (подтипами ВГС: 3a, 3b, 3a/3b), не имевшие избытка массы тела (индекс массы тела от 18,5 до 27 кг/м<sup>2</sup>). С учетом того, что стеатоз гепатоцитов в последнее время рассматривается как основной (по некоторым данным – обязательный) компонент метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, все пациентки были скринированы для исключения таковых заболеваний и не вошли в исследование.

Причины для формирования т.н. «вторичного» стеатоза гепатоцитов широко известны и включают токсическое воздействие (алкоголь, медикаменты, противозачаточные препараты, стероидные гормоны), гормональный дисбаланс (гипо- или гипертиреоз, болезнь или синдром Иценко-Кушинга), мальабсорция (операции на тонкой кишке в анамнезе, хронические энтериты, длительные периоды голодания). В случае выявления указанных состояний пациентки так же исключались из исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0 и Statistica 10.0.

### Результаты исследования

Основные результаты гистологического исследования гепатобиоптатов изложены в табл. 1.

Таблица №1

Особенности морфологической картины печени у пациенток I и II групп

Показатель	I группа пациентки ХГС-3 и СПКЯ (n=81)	II группа пациентки ХГС-3 (n=56)	p
ИГА (баллы по Knodell)	6 [3; 9]	5 [3; 7]	<b>=0,23</b>
ИФ 0-2 балла (Ishak)	93,8% (n=76)	92,8% (n=52)	<b>=0,17</b>
ИФ 3-6 баллов (Ishak)	6,2% (n=5)	7,2% (n=4)	<b>=0,62</b>
Стеатоз (все случаи)	38,3% (n=31)	33,9 (n=19)	<b>&lt;0,005</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей – Me [k25; k75]. Степень значимости межгрупповых различий (p) оценена с помощью критерия  $\chi^2$ .

Величина ИГА в обеих группах статистически не отличалась (медиана группы I – 6, группы II – 5, p=0,23). Доля выявленного продвинутого фиброза также была примерно одинакова в обеих группах (группа I – 6,2%, II – 7,2%, p=0,62). Нами не выявлено ни одного случая цирроза печени (5-6 баллов по Ishak) в обеих группах, что может быть объяснено относительно молодым возрастом обследуемых и отсутствием в данной выборке женщин с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Выявление стеатоза достоверно чаще отмечалось в группе I (38,3% против 33,9%, p<0,005).

Выраженность стеатоза по Brunt так же отличалась в обеих группах (рис.1): стеатоз 2 и 3 степени отмечался у пациенток группы I в 74% случаях (n=23), в то время как у более чем половины пациенток группы II (55% или n=8) был выявлен стеатоз 1 степени (p=0,0012).

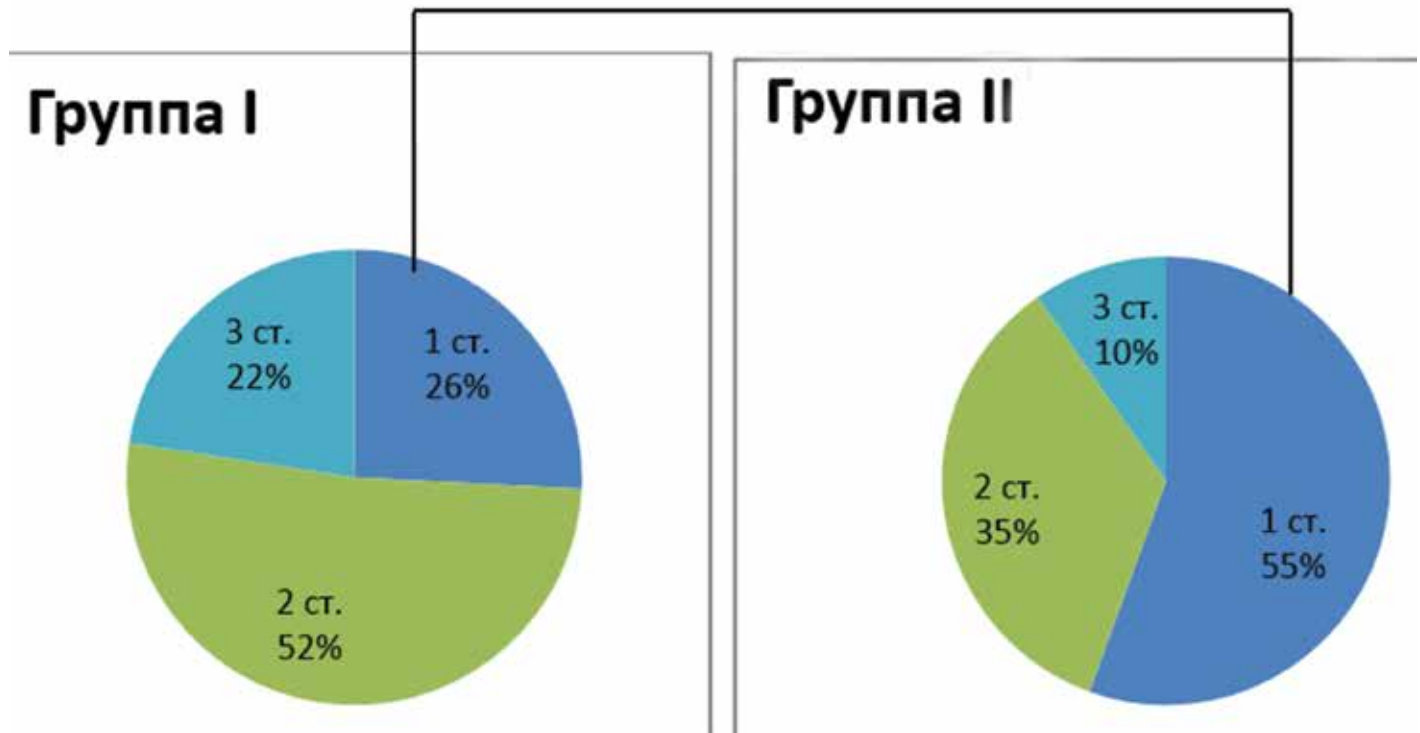
Закономерной была выявленная ассоциация между активностью воспаления и наличием стеатоза в обеих группах (рис. 2): медиана ИГА пациенток группы I со стеатозом составила 9, без стеатоза – 5 (p=0,0024); медиана ИГА пациенток группы II со стеатозом составила 7, без стеатоза – 4 (p<0,00001).

В нашем исследовании у подавляющего большинства обследованных пациенток установлена минимальная стадия фиброза печени по Ishak. Однако при наличии жировой дистрофии гепатоцитов показатели степени фиброза оказались более высокими (рис. 3).

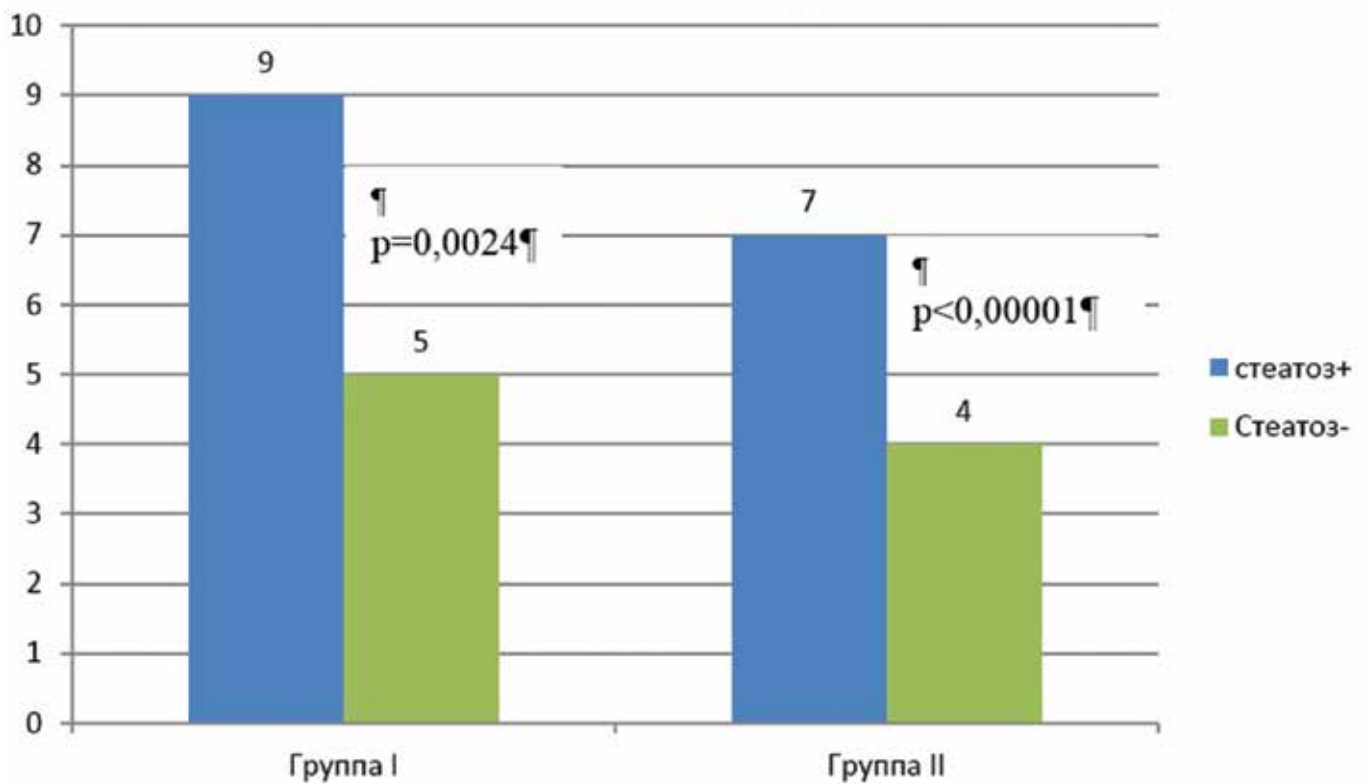
В группе I у пациенток с минимально выраженным фиброзом (0-2 балла) стеатоз гепатоцитов выявлен у 12 пациенток (15,8%), в то время как у пациенток с продвинутым фиброзом – у 4 (80%). Аналогичная ситуация отмечалась и в группе II: жировая дистрофия гепатоцитов у пациенток без выраженного фиброза была выявлена в 7 случаях (13,5%) против 66% (n=3). Однако данное утверждение требует дополнительных наблюдений из-за небольшого числа пациенток указанной когорты, имеющих продвинутый фиброз.

### Обсуждение

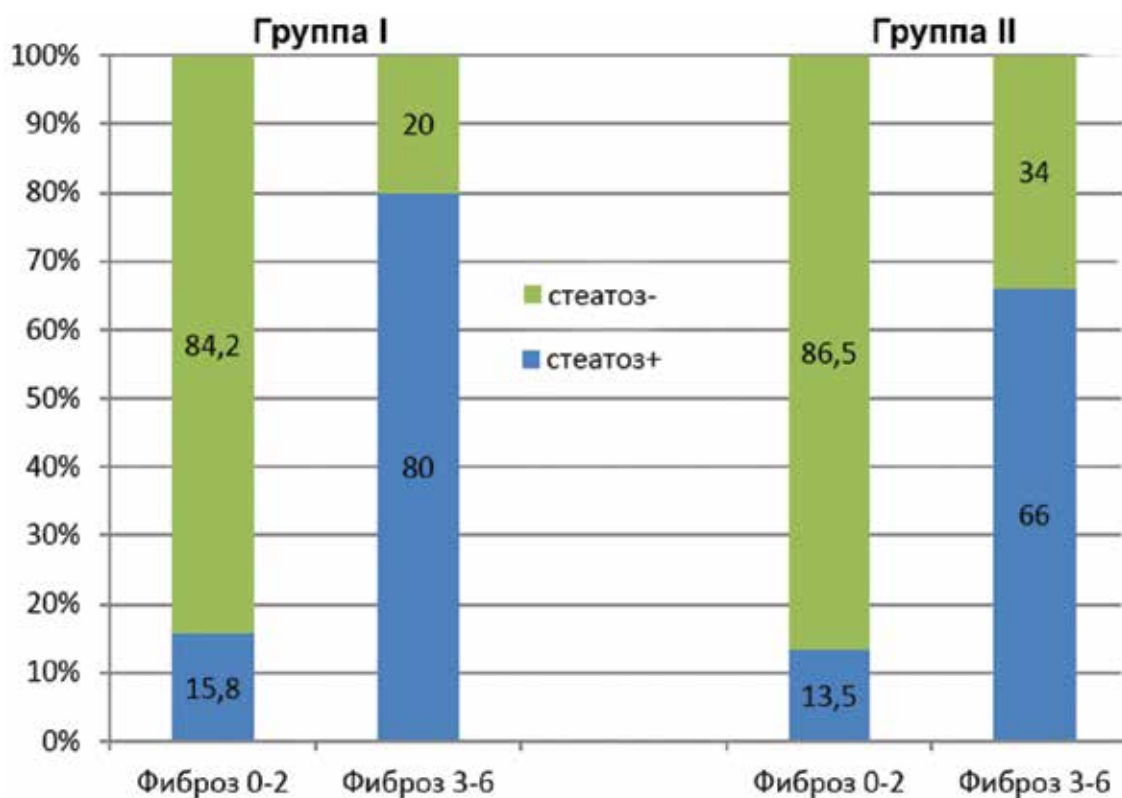
Инсулинорезистентность – чрезвычайно распространенная патология, лежащая в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, бесплодия, в частности в рамках СПКЯ, и различных нейро-дегенеративных процессов [13]. Как показали ранее проведенные исследования, экспрессия провоспалительных факторов, стимулированная соге-протектином HCV способна стимулировать развитие инсулинорезистентности в



**Рис. 1.** Доля различных степеней крупнокапельного стеатоза в исследуемых группах.  $p=0,0012$ .  
 Примечание: степень значимости межгрупповых различий ( $p$ ) оценена с помощью критерия  $\chi^2$ .



**Рис. 2.** Различия индекса гистологической активности в зависимости от наличия стеатоза гепатоцитов.  
 Примечание: степень значимости межгрупповых различий ( $p$ ) оценена с помощью U-критерия Манна-Уитни.



**Рис. 3.** Доля пациенток с диагностированным стеатозом гепатоцитов в зависимости от стадии фиброза печени по Ishak (%). *Примечание:* степень значимости межгрупповых различий ( $p$ ) оценена с помощью критерия  $\chi^2$ .

гепатоцитах *in situ* [14, 15, 16], что, однако, более характерно для генотипа 3 HCV. Возможно, именно данный факт объясняет более быстрое прогрессирование фиброза у пациентов, инфицированных 3-им генотипом HCV, что ранее было неоднократно доказано [16].

К сожалению, распространенность и особенно сочетание ИР и ХГС среди населения часто приводит к коморбидности, при этом прогноз таких состояний, как кардиоваскулярные риски, развитие сахарного диабета 2 типа и прогрессирование фиброза печени – значительно ухудшается и должен мобилизовать усилия врачей всех специальностей [17, 18].

Проводя анализ морфологических характеристик биопсий пациенток с ХГС (генотип 3) и СПКЯ, нами было обнаружена более высокая распространенность жировой дистрофии гепатоцитов у пациенток с сочетанием СПКЯ и ХГС (генотип 3), что может быть объяснено взаимным усилением ИР в данной когорте. Более высокая гистологическая активность гепатита у пациенток со стеатозом гепатоцитов в определенной мере может быть связана с индукцией HCV оксидативного стресса [7, 9]. Так же является возможным предположение, что у

подобных коморбидных пациенток при естественном развитии указанных патологических процессов, в более молодом возрасте могут развиваться тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, прогрессирующий фиброз печени и сахарный диабет 2 типа, бесплодие.

#### Выводы:

Гистологическая активность воспаления и уровень фиброза печени у пациенток с ХГС (генотип 3) в сочетании с СПКЯ имеют сходные показания по сравнению с пациентками с ХГС (генотип 3) и нормальной функцией яичников.

Сочетание СПКЯ и ХГС (генотип 3) достоверно ассоциировано с более частым развитием стеатоза гепатоцитов, а также прогрессированием степени жировой дистрофии печеночных клеток.

Стеатоз гепатоцитов ассоциирован с более выраженной стадией фиброза печени.

**Заключение:** таким образом, необходимо проводить своевременный скрининг и своевременное лечение ХГС (генотип 3) доступными препаратами, что приведет к более здоровому обществу, и в конечном итоге снижению трат на медицину.



**Литература**

1. Роспотребнадзор. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-апрель 2018г. URL: [http://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10158](http://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158).
2. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашева И.В. Цапкова.Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, №3, С. 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
3. Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П. Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» // Терапевтический архив. 2012. № 11, С. 1-7.
4. Alessandra Mangia, Maria Ripoli. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus // Hepatology International. 2013. vol. 7. P. 782-789. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9460-1>.
5. Batbold Batsaikhan, Gantsetseg Gantumur, Ching-I Huang, Ming-Lun Yeh, Chung-Feng Huang, Zu-Yau Lin, Shinn-Cherng Chen, Jee-Fu Huang, Ming-Lung Yu, Wan-Long Chuang, Jin-Ching Lee, Chia-Yen Dai. Elevated serum ferritin level associated with hepatic steatosis and fibrosis in hepatitis C virus-infected patients // Journal of the Chinese Medical Association: 2019. vol. 82. no. 2. P. 99-104. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000009.
6. Жданов К.В., Карякин С.С., Козлов К.В., Гусев Д.А., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Яременко М.В., Кижло С.Н., Шахманов Д.М., Лобзин Д.Ю., Куртуков М.В., Джериев М.А. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 61, № 1. С. 216-221. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma12326>.
7. Elisabetta Bugianesi, Gulio Marchesini, Elena Gentilcore, Ian Homer Y Cua, Ester Vanni, Mario Rizzetto, Jacob George. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis // Hepatology. 2006. vol. 44, no. 6. P. 648–655. DOI: 10.1002/hep.21429.
8. Björnsson E., Angulo P. Hepatitis C and steatosis // Arch. Med. Res. 2007. vol. 38, no. 6. P. 621–627. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.09.001.
9. Yoon E.J, Hu K.Q. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis // Int. J. Med. Sci. 2006. vol. 3, no. 2. P.53-56. DOI: 10.7150/ijms.3.53.
10. Романова М.А. Клинико-патогенетическое значение инсулинорезистентности при хроническом гепатите С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2011, с. 15.
11. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Федосьина Е.А., Бакирова В.Э., Коблов С.В. Клинические параллели и опыт противовирусной терапии при хроническом гепатите с синдромом поликистозных яичников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 2 (174). С. 71-79.
12. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // Акушерство и гинекология. 2017. №3. С. 86 – 91
13. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Веджижева Э.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Consilium medicum. 2016. №6. С. 52-58
14. Кузьмина О.С. Клинико-лабораторные и морфологические особенности хронического гепатита С (генотип 3): автореф дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. с. 24.
15. Ludovico Abenavoli, Mario Masarone, Valentina Peta, Natasa Milic, Nazarii Kobylak, Samir Rouabhia, Marcello Persico. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3 // World J Gastroenterol. 2014. vol. 20. no 41. P. 15233-15240. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15233>.
16. Hung C.H., Lee C.M., Lu S.N. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications // Expert Rev Anti Infect Ther. 2011. vol. 9. no.5. P. 525-33. DOI: 10.1586/eri.11.33.
17. Nicolás Crisosto, Bárbara Echiburú, Manuel Maliqueo, Virginia Pérez, Amanda Ladrón de Guevara, Jessica Preisler, Fernando Sánchez, Teresa Sir-Petermann. Improvement of Hyperandrogenism and Hyperinsulinemia During Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Possible Effect in the Ovarian Follicular Mass of Their Daughters // Fertility and Sterility. 2012. vol. 97. no.1. P. 218-224. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.002.
18. Adinolfi L.E., Restivo L., Marrone A. The predictive value of steatosis in hepatitis C virus infection // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. vol.7. P.205–213. DOI: 10.1586/egh.13.7.

**Контакты авторов:**

Коблов С.В.

e-mail: [hepatology@monikiweb.ru](mailto:hepatology@monikiweb.ru)

**Конфликт интересов:** отсутствует

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 0 0 0 2

>