

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

45 (8) • Декабрь 2017

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Возможности методики Mitral Valve Quantification в кардиохирургии

Седация дексмететомидином сокращает сроки лечения делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Оценка риска возникновения остеопоротических переломов позвонков 2–3-й степени у женщин репродуктивного возраста и мужчин до 50 лет с сахарным диабетом 1-го типа

Сравнительный анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста 1 и матриксной металлопротеиназы 7 в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников

Клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией

Экстракорпоральная фотохимиотерапия и метотрексат в лечении атипичного красного плоского лишая полости рта

Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин

Редкий случай изолированного эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 45 • № 8 • Декабрь 2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, проф., медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., первый зам. директора по научной и лечебной работе, и.о. директора ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Научный редактор выпуска

Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС Уро РАН – филиал ПВИЦ Уро РАН (Перль, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета МакМастера (Гамильтон, Канада)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Плиева Я.З., Ермилова В.Д., Терешкина И.В.,
Кушлинский Д.Н., Шелепова В.М., Уткин Д.О.,
Хохлова С.В., Дворова Е.К., Паяниди Ю.Г.,
Жордания К.И.

**Сравнительный анализ содержания фактора
роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного
фактора роста 1 и матричной металлопротеиназы
7 в сыворотке крови и опухоли больных раком
яичников** 616

Алекперов Р.Т., Александрова Е.Н., Новиков А.А.,
Ананьева Л.П.

**Клинические ассоциации фактора роста эндотелия
сосудов у больных системной склеродермией** ... 628

Толстихина А.А., Машина Т.В., Мрикаев Д.В.,
Джанкетова В.С., Громова О.И., Голухова Е.З.

**Возможности методики Mitral Valve Quantification
в кардиохирургии** 635

Молочков А.В., Молочкова Ю.В., Кильдюшевский А.В.,
Глазков А.А.

**Экстракорпоральная фотохимиотерапия
и метотрексат в лечении атипичного красного
плоского лишая полости рта** 644

Бершадский Ф.Ф., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В.,
Лихванцев В.В.

**Седация дексметомидином сокращает сроки
лечения делирия у пострадавших с тяжелой
сочетанной травмой** 652

Водянова О.В.

**Оценка риска возникновения остеопоротических
переломов позвонков 2–3-й степени у женщин
репродуктивного возраста и мужчин до 50 лет
с сахарным диабетом 1-го типа** 658

Обзор

Ребров Б.А.

**Современные подходы к ведению
рецидивирующих инфекций мочевыводящих
путей у женщин** 665

Измайлов С.Г., Бесчастнов В.В., Рябков М.Г.,
Леонтьев А.Е., Лукоянычев Е.Е., Багрянец М.В.,
Орлинская Н.Ю.

**Роль фактора, индуцированного
гипоксией, в регулировании кислородного
гомеостаза в процессе репаративной
регенерации в условиях скомпрометированной
микроциркуляции** 674

Клинические наблюдения

Молочкова Ю.В., Амхадова М.А., Перламутров Ю.Н.,
Бобров М.А.

**Редкий случай изолированного
эрозивно-язвенного красного плоского лишая
красной каймы губы** 681

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2017 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г.
входит в перечень журналов Высшей аттестаци-
онной комиссии (Перечень ведущих российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 45 • Number 8 • December 2017

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Director of Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, First Deputy Director on Science and Clinical Work, Acting Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Science Editor

Nikolay R. Paleev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Walter W. Reinisch, MD, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, MacMaster University (Hamilton, Canada)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

Content

Articles

- Plieva Ya.Z., Ermilova V.D., Tereshkina I.V., Kushlinskiy D.N., Shelepova V.M., Utkin D.O., Khokhlova S.V., Dvorova E.K., Payanidi Yu.G., Zhordania K.I.*
Comparative analysis of serum and tumor vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 7 levels in patients with ovarian cancer 616
- Alekperov R.T., Alexandrova E.N., Novikov A.A., Ananyeva L.P.*
Clinical associations of vascular endothelial growth factor in patients with systemic sclerosis 628
- Tolstikhina A.A., Mashina T.V., Mrikaev D.V., Dzhanketova V.S., Gromova O.I., Golukhova E.Z.*
The potential of mitral valve quantification in cardiovascular surgery 635
- Molochkov A.V., Molochkova Yu.V., Kil'dyushevskiy A.V., Glazkov A.A.*
Extracorporeal photochemotherapy and methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus 644

- Bershadskiy F.F., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Likhvantsev V.V.*
Sedation with dexmedetomidine reduces the duration of delirium treatment in sufferers with severe concomitant trauma 652
- Vodyanova O.V.*
Assessment of the risk of osteoporotic vertebral fractures of the 2nd and 3rd degree in women in reproductive age and men under 50 with type 1 diabetes mellitus 658

Review

- Rebrov B.A.*
Modern approaches to the management of recurrent urinary tract infections in women 665
- Izmaylov S.G., Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Leont'ev A.E., Lukoyanychev E.E., Bagryantsev M.V., Orlinskaya N.Yu.*
The role of hypoxia-induced factor in the regulation of oxygen homeostasis during reparative regeneration in compromised microcirculation 674

Clinical cases

- Molochkova Yu.V., Amkhadova M.A., Perlamutrov Yu.N., Bobrov M.A.*
A rare case of isolated erosive ulcerative lichen planus of the vermilion zone 681

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2017 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2018 год

Том 46. № 1. Тема номера: **эпидемиология**

Том 46. № 2. Тема номера: **эндокринология**

Том 46. № 3. Тема номера: **педиатрия**

Том 46. № 4. Тема номера: **клиническая патоморфология**

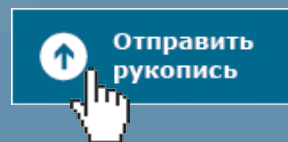
Том 46. № 5. Тема номера: **онкология**

Том 46. № 6. Тема номера: **гастроэнтерология и гепатология**

Том 46. № 7. Тема номера: **высокотехнологическая хирургия печени
и поджелудочной железы, трансплантация печени,
лапароскопическая и роботическая хирургия**

Том 46. № 8. Тема номера: **терапия**

Подача рукописей только через
сайт журнала almclinmed.ru





Сравнительный анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста 1 и матричной металлопротеиназы 7 в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников

Плиева Я.З.¹ • Ермилова В.Д.² • Терешкина И.В.¹ • Кушлинский Д.Н.³ • Шелепова В.М.² • Уткин Д.О.¹ • Хохлова С.В.² • Дворова Е.К.² • Паяниди Ю.Г.² • Жордания К.И.²

Цель – провести сравнительный анализ одновременного определения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) и матричной металлопротеиназы 7-го типа (ММП-7) в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком яичников, определить связь этих маркеров с их экспрессией в первичных опухолях с учетом клинических, морфологических и биохимических характеристик заболевания и прогноза. **Материал и методы.** Обследовали 54 нелеченых больных раком яичников в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст $53,2 \pm 1,9$ года) в различных стадиях опухолевого процесса (по FIGO). Контрольную группу составили 120 здоровых женщин соответствующего возраста и репродуктивного статуса, у которых изучали концентрации маркеров в сыворотке крови. Выживаемость пациенток оценивали по методу Каплана – Мейера, сравнение кривых выживаемости рассчитывали с помощью Log-Rank test. Все вычисления проводили на персональном компьютере с использованием математических пакетов STATISTICA и SPSS. **Результаты.** Уровни VEGF в сыворотке крови больных раком яичников были статистически значимо ($p < 0,0001$) выше по сравнению с контролем. Наиболее информативными уровнями, разделяющими изучаемые группы, были значения сывороточного VEGF менее 350 пг/мл (медиана показателя в контроле) и более 505 пг/мл (верхняя квартиль показателя в контроле). Чувствительность теста по порогу 505 пг/мл равнялась 79,6%, специфичность 75%. Еще одним разделяющим уровнем сывороточного VEGF в группах больных раком яичников и контроля было значение маркера, полученное с помощью построения кривых ROC и равное 510 пг/мл, его диагностические характеристики составили: чувствительность 75%, специфичность 78,2%. Приемлемого разделяющего уровня сывороточного ИФР-1 в группах больных раком яичников и контроля,

полученного с помощью построения кривых ROC, не найдено. Содержание ММП-7 в сыворотке крови больных раком яичников было статистически значимо (критерий Манна – Уитни, $p < 0,0001$) выше по сравнению с контролем. С помощью построения кривых ROC получено наилучшее соотношение чувствительности и специфичности при разделении групп больных раком яичников и контроля по уровню сывороточного ММП-7, равного 4,6 нг/мл (чувствительность 83,3%, специфичность 81%). Дисперсионный анализ не выявил связи сывороточных показателей VEGF, ИФР-1 и ММП-7 с возрастом больных раком яичников, гистологическим строением опухоли, с сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями, с уровнями СА-125. Показатели сывороточного VEGF и ИФР-1 не отражали стадию рака яичников, в отличие от ММП-7, уровни которого были статистически значимо выше при IIIc–IV стадиях. Медиана VEGF повышалась по мере снижения степени дифференцировки с 510 до 622 пг/мл ($p < 0,002$), а ИФР-1, наоборот, снижалась с 219 до 116 пг/мл ($p < 0,0001$). Обнаружена прямая корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников ($r = 0,65$; $p < 0,0001$). Для ИФР-1, напротив, отмечена обратная корреляционная зависимость между уровнем маркера в сыворотке крови и опухоли больных ($r = -0,68$; $p < 0,0001$). Уровни ММП-7 в сыворотке крови и опухоли не были связаны между собой. Содержание VEGF, ИФР-1 и ММП-7 в опухоли не было связано с возрастом пациенток, репродуктивным статусом, наличием сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, гистологическим строением рака яичников, уровнями сывороточного СА-125. Уровни VEGF в опухоли не были связаны со стадией рака яичников, однако статистически значимые низкие значения ММП-7 обнаружены у больных с начальными Ia и Ib стадиями (2,1 нг/мл белка)

по сравнению с IIIc и IV стадиями (6,1 и 4,7 нг/мл белка соответственно; $p < 0,05$). Подобная закономерность отмечена и для ИФР-1: установлены статистически значимые низкие значения ИФР-1 в опухоли больных с Ia–Ib стадиями (0,5 нг/мл белка) по сравнению с IIIc–IV стадиями (медиана 1,3–1,4 нг/мл белка). Выявлено значимое повышение VEGF как в сыворотке крови, так и опухоли больных раком яичников при снижении степени дифференцировки. Уровни ИФР-1 в опухоли, в отличие от сыворотки крови, статистически значимо повышались с 0,6 до 1,4 нг/мл у пациенток с низкой степенью дифференцировки рака яичников. Показатели экспрессии ММП-7 в опухоли не зависели от степени ее дифференцировки. Уровни сывороточного VEGF более 700 пг/мл, а в ткани опухоли более 590 нг/мл белка следует считать неблагоприятными факторами прогноза у больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста 1, матричная металлопротеиназа 7

Для цитирования: Плиева ЯЗ, Ермилова ВД, Терешкина ИВ, Кушлинский ДН, Шелепова ВМ, Уткин ДО, Хохлова СВ, Дворова ЕК, Паяниди ЮГ, Жордания КИ. Сравнительный анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста 1 и матричной металлопротеиназы 7 в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):616–27. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-616-627.

Поступила 20.08.2017;
принята к публикации 21.11.2017



Рак яичников – одна из наиболее агрессивных опухолей женской репродуктивной системы. У большинства больных заболевание диагностируется на поздних стадиях, когда опухолевый процесс уже распространен по брюшине. Трудности ранней диагностики, высокий метастатический и инвазивный потенциал рака яичников определяют необходимость углубленного изучения механизмов роста и распространения опухоли. Эти знания могли бы стать основой для выбора метода лечения, прогнозирования его результатов, а также включения в схемы препаратов, целенаправленно воздействующих на регуляторные молекулы [1].

Как известно, важную роль в возникновении и прогрессии злокачественных новообразований играют сигнальные системы ангиогенных [2, 3] и инсулиноподобных факторов роста [4–6], а в механизмах инвазии задействованы матриксные металлопротеиназы [7–13]. Ключевые представители вышеуказанных систем – фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) [14, 15], инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (ИФР-1) [16, 17] и матриксную металлопротеиназу 7-го типа (ММП-7) [18–20] – активно изучают в последнее десятилетие. Показано, что их могут продуцировать клетки различных опухолей человека и в ряде случаев могут служить ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы опухольтрансформированных клеток [19, 21–24]. VEGF, ИФР-1 и ММП-7 изучают как факторы риска развития рака яичников [25–27], возможные биологические маркеры в диагностике и оценке чувствительности опухолей к лекарственной терапии, а также в прогнозе заболевания [6, 28, 29]. При этом следует отметить, что VEGF, ИФР-1 и ММП-7 образуют сложную сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости опухолевых клеток.

Кроме того, пристальный интерес исследователей к этим биологическим мишеням связан с возможностью использования специфических целенаправленных («таргетных») ингибиторов для подавления их активности при различных опухолях, в том числе и раке яичников [30, 31].

Плиева Яна Зурабовна – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики¹
✉ 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Ермилова Валерия Дмитриевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел патологической анатомии опухолей человека²

Терешкина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, гинеколог, соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики¹

Кушлинский Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, онкогинеколог, отделение комбинированных методов лечения³

Шелепова Валентина Михайловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория онкоиммунологии²

Уткин Дмитрий Олегович – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики¹

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., отделение химиотерапии²

Дворова Елена Кузьминична – инженер-статистик²

Паяниди Юлия Геннадиевна – д-р мед. наук, профессор, отделение онкогинекологии²

Жордания Кирилл Иосифович – д-р мед. наук, профессор, отделение онкогинекологии²

Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ одновременного определения VEGF, ИФР-1, ММП-7 в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком яичников, определить связь этих маркеров с их экспрессией в первичных опухолях с учетом клинических, морфологических и биохимических характеристик заболевания и прогноза.

Материал и методы

Обследовали 54 нелеченных больных раком яичников в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст 53,2 ± 1,9 года) в различных стадиях опухолевого процесса (по FIGO): стадия Ia была у 4 (7,4%) пациенток, Ib – 1 (1,8%), Ic – 9 (16,7%), IIa – 3 (5,6%), IIb – 2 (3,7%), IIIa – 2 (3,7%), IIIb – 2 (3,7%), IIIc – 23 (42,6%), IV – 8 (14,8%). В репродуктивном возрасте были 26 (48,2%) больных раком яичников, в постменопаузе – 23 (42,6%), у 5 (9,2%) отмечена дисменорея.

Группу контроля составили 120 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Преобладали больные раком яичников без других сопутствующих гинекологических заболеваний – 39 (72,2%). У 15 из 54 пациенток обнаружены сопутствующие гинекологические заболевания: миома матки – 8 (14,8%), киста яичников – 4 (7,4%), бесплодие – 2 (3,7%), в 1 случае выявлена дисфункция яичников.

У всех больных клинический диагноз рака яичников подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно гистологической классификации опухолей женских репродуктивных органов (Всемирная организация здравоохранения, 2014). Серозный рак яичников диагностирован у 35 (64,8%) больных, муцинозный – 5 (9,2%), эндометриоидный – 6 (11,1%), светлоклеточный – 3 (5,6%), редкие варианты – 5 (9,3%).

Диссеминация по брюшине была у 39 (72,2%) больных раком яичников, асцит обнаружен у 19 (35,2%) пациенток. Опухолевые клетки в смывах из брюшной полости выявлены у 37 из 49 (75,5%) больных.

У большинства больных раком яичников – 34 (63%) – проведено хирургическое удаление опухоли с последующей адъювантной химиотерапией; 4 (7,4%) пациенткам выполнено только хирургическое удаление опухоли; 5 (9,3%) проведена

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. академика Опарина, 4, Российская Федерация



неoadъювантная полихимиотерапия с последующим хирургическим удалением опухоли; 3 (5,6%) больным выполнена операция и проведена неoadъювантная и адъювантная полихимиотерапия; 8 (14,8%) пациенткам выполнена операция и проведены полихимиотерапия и лучевое лечение.

Отдаленные результаты лечения за 5-летний срок наблюдения оценены у 48 из 54 больных раком яичников, прослеженность составила 88,9%.

Содержание маркеров в образцах сыворотки крови и экстрактах первичных опухолей определяли у 54 больных раком яичников с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа: VEGF “Human VEGF Immunoassay”, ИФР-1 “Mediagnost” (Германия), ММП-7 “Quantikine” (“R&D Systems”, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Концентрацию опухолевого маркера СА-125 определяли иммуноферментным методом (ELISA) в сыворотке крови с помощью реактивов фирмы Roche (Швейцария). Измерения проводили на электрохемилюминесцентном анализаторе ЕС-300 фирмы Roche.

Статистический анализ результатов исследования. Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова – Смирнова. Для признаков VEGF, ИФР-1, ММП-7 с распределением, значимо отличающимся от нормального, рассчитывали медиану, квантили, 95% доверительный интервал и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков – дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и медианный критерий (Kruskal-Wallis Anova & Median test) при количестве сравниваемых групп более двух и критерий Манна – Уитни (Mann-Whitney) при сопоставлении двух групп. Для связанных значений применяли критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). При сравнении малых выборок рассчитывали точное значение *p*. При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета *p* использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проводили корреляционный анализ (с помощью критерия Пирсона (Pearson), для непараметрических данных – Спирмана (Spearman)) с расчетом коэффициента корреляции и уровня его

значимости. Выживаемость оценивали по методу Каплана – Мейера (Kaplan-Meier) с расчетом ее стандартной ошибки, сравнение кривых выживаемости рассчитывали с помощью логрангового теста (Log-Rank test).

При выборе статистических процедур учитывали методологические требования Международного конгресса по гармонизации GCP «Статистические принципы для клинических исследований» (ICH Guidelines, 1998). Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов STATISTICA и SPSS в отделе информационных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты

Анализ сывороточных и тканевых показателей VEGF, ИФР-1 и ММП-7

Провели сравнительный анализ данных по содержанию VEGF, ИФР-1 и ММП-7 в сыворотке крови

Таблица 1. Содержание VEGF, ИФР-1, ММП-7 в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников, а также у здоровых женщин группы контроля

Маркер	Группа	N	Значение <i>p</i>		
				пределы колебания	медиана; квантили 95% ДИ
VEGF в сыворотке крови, пг/мл					
77,4–1270	Контроль	120	< 0,0001	350; 215–505	120–866
349–1289	Рак яичников	54		606; 540–745	370–1200
VEGF в опухоли, нг/мг белка					
41–1804	Рак яичников	54		335; 156–590	75–1398
ИФР-1 в сыворотке крови, нг/мл					
38,5–232	Контроль	48	0,0003	110; 83,1–135	63,2–181
65–250	Рак яичников	49		136; 110–198	75–245
ИФР-1 в опухоли, нг/мг белка					
0,3–2	Рак яичников	49		1,2; 0,7–1,5	0,5–1,8
ММП-7 в сыворотке крови, нг/мл					
2–9	Контроль	21	< 0,0001	3,8; 3,1–4,5	2,4–5
2,5–50,6	Рак яичников	54		8; 5,1–14,7	3,4–43,6
ММП-7 в опухоли, нг/мг белка					
0–51,8	Рак яичников	49		3,3; 1,1–8,5	0,02–14

ДИ – доверительный интервал



и экстрактах опухоли больных раком яичников. Вышеуказанные маркеры в сыворотке крови у больных сравнивали с аналогичными показателями у здоровых женщин, составивших группу контроля (табл. 1).

Установлено, что уровни VEGF в сыворотке крови больных раком яичников колебались в довольно широких пределах и были статистически значимо выше по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин группы контроля ($p < 0,0001$). Наиболее информативными уровнями, разделяющими изучаемые группы, были значения сывороточного VEGF менее 350 пг/мл (медиана показателя в контроле) и более 505 пг/мл (верхняя квартиль показателя в контроле). Чувствительность теста по порогу 505 пг/мл равнялась 79,6%, специфичность – 75%. Отметим: при выявлении уровней сывороточного VEGF менее 350 пг/мл рак яичников был маловероятен. Еще одним разделяющим уровнем сывороточного VEGF в группах больных раком яичников и контроля было значение маркера, полученное с помощью построения кривых ROC и равное 510 пг/мл. Его диагностические характеристики составили: чувствительность 75%, специфичность 78,2%. Таким образом, за пороговое значение сывороточного VEGF, разделяющее класс больных раком яичников и группу контроля, можно применять уровень маркера 505–510 пг/мл.

Содержание ИФР-1 в сыворотке крови больных раком яичников было статистически значимо выше по сравнению с таковым у практически здоровых женщин ($p = 0,0003$). Распределения ИФР-1 в сравниваемых группах перекрывались, а чувствительность теста по порогу 135 нг/мл равнялась 49% при специфичности 75%. Следовательно, показатель ИФР-1 не обладает приемлемой диагностической ценностью при разделении групп больных раком яичников и практически здоровых женщин. Приемлемого разделяющего уровня сывороточного ИФР-1 в группах больных раком яичников и контроля, полученного с помощью построения кривых ROC, не найдено.

Содержание ММП-7 в сыворотке крови больных раком яичников колебалось в широких пределах и было статистически значимо выше (критерий Манна – Уитни, $p < 0,0001$) по сравнению с таковым в группе контроля. С помощью построения кривых ROC получено наилучшее соотношение чувствительности и специфичности при разделении групп больных раком яичников и контроля по уровню сывороточного ММП-7 4,6 нг/мл (чувствительность 83,3%,

специфичность 81%). В дальнейшем применяли пороговое значение ММП-7, равное 5 нг/мл.

Дисперсионный анализ не выявил связи показателей VEGF, ИФР-1 и ММП-7 с возрастом больных раком яичников.

Не различались сывороточные уровни VEGF между группами больных раком яичников с сохраненной репродуктивной функцией (609 пг/мл) и в постменопаузе (608 пг/мл), как и содержание ИФР-1 (123 и 136 нг/мл соответственно) и ММП-7 (9,5 и 7,4 нг/мл соответственно).

Таблица 2. Содержание ММП-7 в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от стадии заболевания

Стадия	N	ММП-7 в сыворотке крови, нг/мл		Частота значений ММП-7 ≥ 5 нг/мл, абс. (%)
		медиана	квартили	
Ia–Ib ^[1]	5	3,5	3,4–5,5	2 (40)
Ic ^[2]	9	6,7	4,6–8	6 (66,7)
IIa–IIb ^[3]	5	6,4	3,7–9,2	2 (40)
IIIa–IIIb ^[4]	4	5,1	4,2–8,5	2 (50)
IIIc ^[5]	23	11,4	7,4–21	22 (95,7)
IV ^[6]	8	11,2	8,1–43,4	8 (100)
Значение p		^{[1], [2], [3], [4]} vs ^{[5], [6]} $< 0,05$		0,008

Таблица 3. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	N	VEGF в сыворотке крови, пг/мг белка		Частота значений VEGF ≥ 505 пг/мл, абс. (%)
		медиана	квартили	
Low Grade	15	510	446–609	8 (53,3)
High Grade	34	622	590–834	34 (100)
Значение p		0,002		$< 0,0001$

Таблица 4. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	N	ИФР-1 в сыворотке крови, нг/мл		Частота значений ИФР-1 ≥ 135 нг/мл, абс. (%)
		медиана	квартили	
Low Grade ^[1]	15	219	198–245	15 (100)
High Grade ^[2]	15	116	99–143	10 (29,4)
Значение p		^[1] vs ^[2] $< 0,0001$		^[1] vs ^[2] $< 0,0001$

**Таблица 5.** Содержание ММП-7 в опухоли больных раком яичников в зависимости от стадии заболевания

Стадия	N	ММП-7 в опухоли, нг/мг белка		Частота значений ММП-7 $\geq 8,5$ нг/мг белка, абс. (%)
		медиана	квартили	
Ia–Ib ^[1]	5	2,1	0,2–3,7	1 (20)
Ic ^[2]	9	6,3	4–11,3	3 (33,3)
IIa–IIb ^[3]	5	1,1	0,3–2,1	0
IIIa–IIIb ^[4]	4	1,4	0,8–2,1	0
IIIc ^[5]	23	6,1	1,6–8,5	5 (21,7)
IV ^[6]	8	4,7	1–11,2	3 (37,5)
Значение <i>p</i>		^[1] vs ^[2] < 0,044; ^[2] vs ^[3] , ^[4] < 0,05		0,55

Таблица 6. Содержание ИФР-1 в опухоли больных раком яичников в зависимости от стадии заболевания

Стадия	N	ИФР-1 в опухоли, нг/мг белка		Частота значений ИФР-1 $\geq 1,5$ нг/мг белка, абс. (%)
		медиана	квартили	
Ia–Ib ^[1]	4	0,5	0,4–0,6	0
Ic ^[2]	7	1,1	0,8–1,6	2 (28,6)
IIa–IIb ^[3]	3	1,2	0,9–1,5	1 (33,3)
IIIa–IIIb ^[4]	4	0,9	0,7–1,4	1 (25)
IIIc ^[5]	23	1,3	0,8–1,5	6 (26,1)
IV ^[6]	8	1,4	1–1,6	3 (37,5)
Значение <i>p</i>		^[1] vs ^[2] , ^[5] , ^[6] < 0,05		0,7

Таблица 7. Содержание VEGF в опухоли больных раком яичников в зависимости от степени ее дифференцировки

Степень дифференцировки опухоли	N	VEGF в опухоли, нг/мг белка		Частота значений VEGF ≥ 590 нг/мг белка, абс. (%)
		медиана	квартили	
Low Grade ^[1]	15	164	134–201	1 (6,7)
High Grade ^[2]	34	545	329–858	34 (41,2)
Значение <i>p</i>		^[1] vs ^[2] < 0,01		^[1] vs ^[2] < 0,016

Не выявлено статистически значимых различий в содержании VEGF, ИФР-1, ММП-7 в сыворотке крови больных раком яичников с различными сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями.

Не установлено статистически значимой корреляционной зависимости между содержанием VEGF, ИФР-1, ММП-7 и СА-125 в сыворотке крови больных раком яичников.

Показатели сывороточного VEGF и ИФР-1 не отражали стадию рака яичников. Уровни ММП-7 были значимо выше при IIIc–IV стадиях (табл. 2).

В отличие от ММП-7, обнаружены статистически значимые различия концентраций сывороточного VEGF и ИФР-1 в группах больных раком яичников с различной степенью дифференцировки опухоли (табл. 3 и 4). Медиана VEGF статистически значимо повышалась по мере снижения степени дифференцировки с 510 до 622 пг/мл ($p < 0,002$), а ИФР-1, наоборот, снижалась с 219 до 116 пг/мл ($p < 0,0001$). Частота повышенных значений VEGF (≥ 505 пг/мл) выявлена только у половины (53,3%) больных раком яичников с опухолями низкой степени злокачественности (англ. low grade – LG), тогда как при опухолях высокой степени злокачественности (англ. high grade – HG) маркер был повышен у всех пациенток (100%). Повышенные уровни сывороточного ИФР-1 (≥ 135 нг/мл), напротив, отмечены у всех пациенток с LG опухолями и только у 29,4% – с HG.

Мы не обнаружили связи между гистологическим строением опухоли и уровнями VEGF, ИФР-1, ММП-7 в сыворотке крови. Тем не менее при муцинозных и эндометриоидных опухолях яичников медианы сывороточных концентраций ММП-7 были заметно снижены, а ИФР-1 – повышены.

Выявлена прямая значимая корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и ткани опухоли больных раком яичников ($r = 0,65$; $p < 0,0001$). Данная корреляционная зависимость была характерна для больных в возрасте от 40 до 70 лет ($r = 0,79$; $p = 0,0001$), а также была выражено линейной в группе больных с Ic–III стадиями рака яичников ($r = 0,85$; $p = 0,0001$). Для ИФР-1 отмечена обратная корреляционная зависимость между уровнем маркера в сыворотке крови и опухоли больных ($r = -0,68$; $p < 0,0001$). В то же время сывороточный и тканевой уровни ММП-7 не были связаны между собой.

При этом уровни тканевого VEGF, ИФР-1 и ММП-7 не были связаны с возрастом пациенток, репродуктивным статусом, наличием сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, гистологическим строением рака яичников, уровнями сывороточного СА-125.

Уровни VEGF в опухоли не зависели от стадии рака яичников. Вместе с тем статистически

**Таблица 8.** Содержание ИФР-1 в опухоли больных раком яичников в зависимости от степени ее дифференцировки

Степень дифференцировки опухоли	N	ИФР-1 в опухоли, нг/мг белка		Частота значений ИФР-1 $\geq 1,5$ нг/мг белка, абс. (%)
		медиана	квартили	
Low Grade ^[1]	15	0,6	0,5-0,8	0
High Grade ^[2]	34	1,4	1,1-1,6	14 (41,2)
Значение p		^[1] vs ^[2] < 0,0001		^[1] vs ^[2] < 0,003

Таблица 9. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от исходных уровней сывороточного VEGF

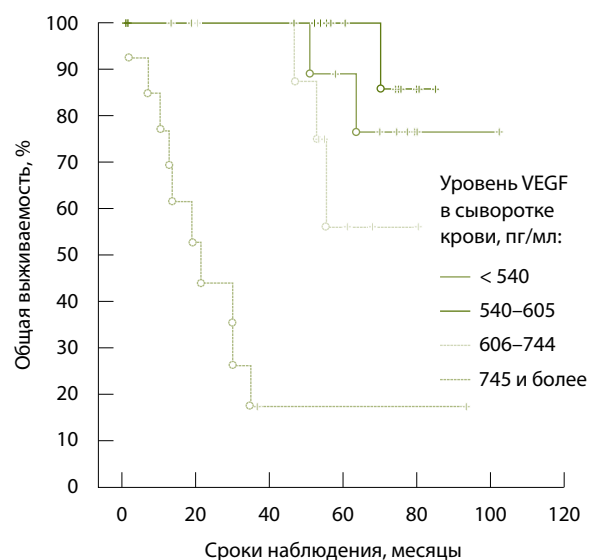
VEGF в сыворотке крови, пг/мл	N	Медиана срока жизни, мес.	Общая выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
< 540	12	Не достигнута	100	100	88,9 \pm 10,5
540–605	14	Не достигнута	100	100	100
606–744	9	Не достигнута	100	100	87,5 \pm 11,7
745 и более	13	20,3	76,9 \pm 11,7	17,6 \pm 11,2	17,6 \pm 11,2
Значение p	0,00001				

Таблица 10. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровней сывороточного VEGF по порогу 700 пг/мл

VEGF в сыворотке крови, пг/мл	N	Медиана срока жизни, мес.	Общая выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
< 700	33	Не достигнута	100	100	96,3 \pm 3,6
≥ 700	15	23,9	80 \pm 10,3	29,6 \pm 12,3	9,9 \pm 9
Значение p	0,00001				

значимые низкие значения ММП-7 обнаружены у больных с начальными Ia и Ib стадиями (2,1 нг/мг белка) по сравнению с IIIc и IV стадиями (6,1 и 4,7 нг/мг белка соответственно; $p < 0,05$) (табл. 5). Подобная закономерность отмечена и для ИФР-1 – установлены значимо низкие значения тканевого ИФР-1 в группе больных с Ia–Ib стадиями (0,5 нг/мг белка) по сравнению с IIIc–IV стадиями (медиана 1,3–1,4 нг/мг белка) (табл. 6).

Выявлено значимое повышение экспрессии VEGF как в сыворотке крови (см. табл. 3), так и в опухоли больных раком яичников при снижении степени дифференцировки опухоли (табл. 7). Уровни ИФР-1 в опухоли, в отличие от

Больные раком яичников (метод Каплана – Мейера)
○ умерла + наблюдается**Рис. 1.** Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровня VEGF в сыворотке крови

сыворотки крови (см. табл. 4), значимо повышались с 0,6 до 1,4 нг/мл у пациенток с низкой степенью дифференцировки рака яичников (табл. 8). Не обнаружено значимых различий в показателях экспрессии тканевого ММП-7 в группах больных с LG и HG опухолями, однако в HG опухолях более чем в 2 раза чаще выявляли повышенную экспрессию ($\geq 8,5$ нг/мг белка) исследуемого маркера.

Выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровней сывороточного VEGF Больные раком яичников были разделены по медиане и квартилям содержания сывороточного VEGF на 4 группы, в которых были рассчитаны показатели общей выживаемости (табл. 9; рис. 1). Следует отметить, что существенно худшие отдаленные результаты лечения зарегистрированы в группе пациенток с уровнями сывороточного VEGF от 866 пг/мл и выше (медиана срока жизни равнялась 12,9 месяца; 1-летняя общая выживаемость – 62,5 \pm 17,1%; 3-летняя – 12,5 \pm 11,7%).

При разделении больных раком яичников по уровню сывороточного VEGF на 2 группы (менее и более 700 пг/мл) получены высоко значимые различия (табл. 10; рис. 2). Таким образом, оценка по сывороточному маркеру VEGF показала: 15 (31,3%) больных раком яичников были с неблагоприятным прогнозом (медиана длительности жизни после проведенного лечения – 23,9 месяца, 5-летняя выживаемость – 9,9 \pm 9%).



Таблица 11. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровней VEGF в опухоли

VEGF в опухоли, нг/мг белка	N	Медиана срока жизни, мес.	Общая выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
< 156	10	Не достигнута	100	100	100
156–334	14	53,4	100	72,7 ± 13,4	45,5 ± 15
335–589	11	Не достигнута	100	100	83,3 ± 15,2
590 и более	13	20,7	76,9 ± 11,7	46,2 ± 13,8	36,9 ± 13,8
Значение <i>p</i>	0,00026				

Таблица 12. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровней тканевого VEGF по порогу 590 нг/мг белка

VEGF в ткани опухоли, нг/мг белка	N	Медиана срока жизни, мес.	Общая выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
< 590	35	Не достигнута	100	89,7 ± 5,7	78,5 ± 7,8
≥ 590	13	20,7	76,9 ± 11,7	46,2 ± 13,8	36,9 ± 13,8
Значение <i>p</i>	0,0008				

Выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровней тканевого VEGF

Ранее больные раком яичников были разделены на 4 группы по квартилям и медиане содержания VEGF в ткани опухоли. В этих группах рассчитали общую выживаемость больных раком яичников на прослеженных пациентках (табл. 11).

Исходя из данных, представленных в табл. 12 и на рис. 3, можно сделать заключение, что только значения VEGF в ткани опухоли выше 590 нг/мг белка можно считать прогностически неблагоприятными. Соответственно, с учетом оценки по тканевому маркеру VEGF неблагоприятный прогноз имели 13 (27,1%) больных раком яичников (медиана длительности жизни – 20,7 месяца).

Обсуждение

Как известно, важную роль в возникновении и прогрессии рака яичников играют различные сигнальные системы. Среди них особо выделяют систему VEGF [2, 3] и ряд ММП, способствующих разрушению базальной мембраны и внеклеточного матрикса [7–13].

В литературе есть данные по изучению экспрессии VEGF, различных типов ММП и ключевых компонентов системы ИФР при раке яичников, однако эти исследования базировались

Больные раком яичников (метод Каплана – Мейера)
○ умерла + наблюдается

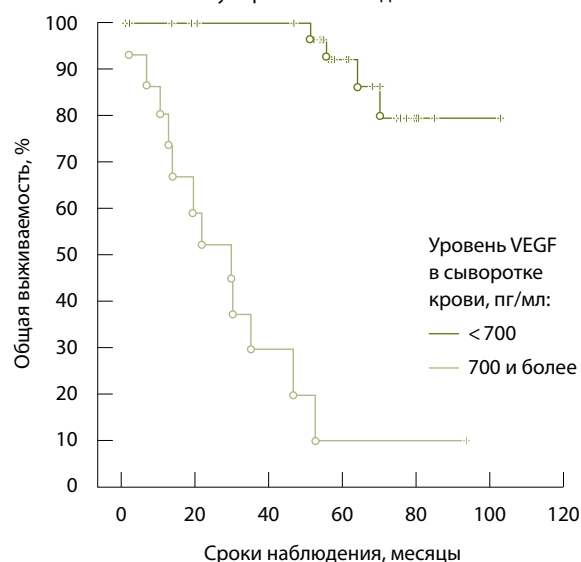


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровня VEGF в сыворотке крови, равного 700 пг/мл

Больные раком яичников (метод Каплана – Мейера)
○ умерла + наблюдается

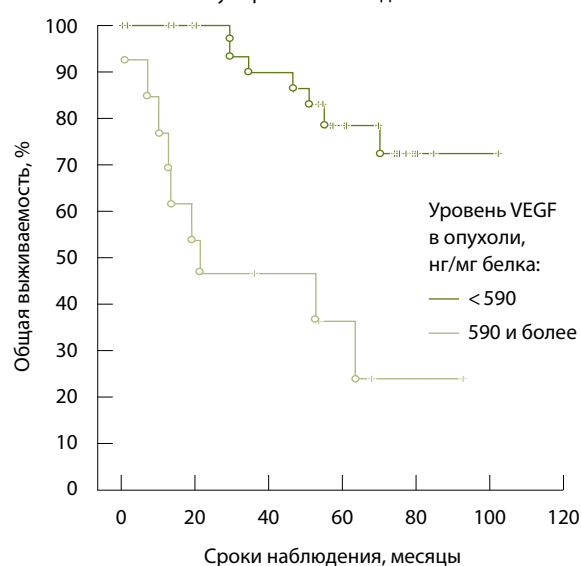


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от уровня VEGF в опухоли менее или более 590 нг/мг белка

на клиническом анализе отдельных маркеров. В представленной нами работе проведено одновременное исследование нескольких показателей, характеризующих пролиферативную и инвазивную активности рака яичников не только в сыворотке крови, но и в первичной опухоли



пациенток и их связь с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания.

Следует отметить, что ряд закономерностей, выявленных нами в настоящем исследовании, подтверждены в работах других авторов. В частности, Е.С. Герштейн и соавт. [1] обнаружили высокие показатели VEGF в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников в сочетании с высокой экспрессией ММП-7 в первичных опухолях яичников. В этих работах постулируется практическая значимость сывороточных маркеров VEGF и ММП-7 у больных первичным раком яичников, а именно, их связь с ключевыми клинико-морфологическими характеристиками заболевания: стадией опухолевого процесса, степенью дифференцировки опухоли [1]. Обсуждается роль VEGF в прогрессии и ремиссии некоторых новообразований [3, 29], связь с экспрессией ММП в процессах инвазии [2, 9].

На наш взгляд, особого внимания заслуживает раздел исследования, посвященный ИФР-1 в сыворотке крови и в опухоли при раке яичников. Несмотря на то что маркеры системы ИФР широко изучали при различных опухолях человека, всплеск публикационной активности по этой проблеме именно при раке яичников приходится на последнее десятилетие [4, 5, 23, 26].

И, наконец, наиболее важным выводом нашего исследования видится наличие корреляционной связи экспрессии изученных нами биологических маркеров пролиферативной и инвазивной активностей в первичной опухоли и сыворотке крови. Существующие данные литературы не однозначны, поскольку не все исследователи выявили связь сывороточных уровней с показателями экспрессии VEGF, ММП-7 и ИФР-1 в опухоли.

В течение многих десятилетий предпринимаются попытки разработать и использовать неинвазивные методы в определении опухолевых маркеров для диагностики и оценки прогноза различных злокачественных опухолей, включая рак яичников. Однако во многих наблюдениях эквивалентной замены показателей экспрессии маркеров в опухоли на сывороточные их уровни обнаружить достаточно сложно. В представленной нами работе выявлена прямая корреляционная связь между уровнями сывороточных и тканевых маркеров у больных раком яичников. Следует также указать, что VEGF, ИФР-1 и ММП-7 образуют сложную сеть взаимодействий не только между собой, но и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости опухолевых клеток.

Уровни этих маркеров в опухоли и сыворотке крови разнонаправленно связаны между собой. Так, например, уровни ММП-7 в сыворотке крови и опухоли не связаны корреляционной зависимостью, в отличие от VEGF и ИФР-1. Вместе с тем имеется прямая корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников ($r=0,65$; $p<0,0001$). При этом отмечено значимое повышение маркера как в сыворотке крови больных, так и в опухоли при снижении степени дифференцировки рака яичников. Уровни сывороточного VEGF более 700 пг/мл, а в ткани опухоли более 590 нг/мг белка следует считать неблагоприятными факторами прогноза общей выживаемости больных раком яичников. Среди членов семейства VEGF наиболее важным регулятором роста кровеносных сосудов, в том числе и в опухоли яичников, признан VEGF-A. Стало известно, что к числу генов, регулирующих VEGF в эндотелиальных клетках, относится протоонкоген *c-ets-1*, кодирующий транскрипционный фактор Ets-1, который способствует проявлению ангиогенного фенотипа этих клеток, активируя синтез белков важнейших протеаз, расщепляющих внеклеточный матрикс, и среди них ММП-1, -3, -9. Активация протеаз облегчает дезинтеграцию эндотелиальных клеток и их инвазию в базальный слой сосудов, генерирует продукты деградации внеклеточного матрикса, активирует находящиеся в нем факторы роста опухоли [11]. Именно поэтому в проведенном нами исследовании было важно выявить связь экспрессии VEGF с ММП-7. И, конечно, наш интерес к вышеуказанному биологическим мишеням обусловлен возможностью использования специфических целенаправленных («таргетных») ингибиторов для подавления их активности при различных опухолях, в том числе и раке яичников [30–33].

Выводы

1. Показатели VEGF в сыворотке крови больных раком яичников статистически значимо выше по сравнению с контролем. Наиболее информативными уровнями, разделяющими больных раком яичников и здоровых женщин, были значения сывороточного VEGF менее 350 пг/мл (медиана показателя в контроле) и более 505 пг/мл (верхняя квартиль показателя в контроле), чувствительность теста по порогу 505 пг/мл равнялась 79,6%, специфичность – 75%.
2. Концентрации ММП-7 в сыворотке крови больных раком яичников выше по сравнению



с контролем и при III–IV стадиях (критерий Манна – Уитни, $p < 0,0001$), не связаны корреляционной зависимостью с уровнем маркера в опухоли ($r = -0,68$; $p < 0,0001$) и не зависят от степени ее дифференцировки. С помощью построения кривых ROC получено наилучшее соотношение чувствительности и специфичности при разделении групп больных раком яичников и контроля по уровню ММП-7, равного 4,6 нг/мл (чувствительность теста 83,3%, специфичность 81%).

3. Дисперсионный анализ не выявил связи сывороточных показателей VEGF, ИФР-1 и ММП-7 с возрастом больных раком яичников, гистологическим строением опухоли, сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями, уровнем СА-125. Показатели VEGF

и ИФР-1 не отражали стадию рака яичников, а при снижении степени дифференцировки рака яичников отмечено статистически значимое снижение концентрации ИФР-1 в сыворотке крови.

4. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников ($r = 0,65$; $p < 0,0001$), при этом отмечено значимое повышение маркера как в сыворотке крови больных, так и в опухоли при снижении степени дифференцировки рака яичников. Уровни сывороточного VEGF более 700 пг/мл, а в ткани опухоли более 590 нг/мг белка следует считать неблагоприятными факторами прогноза общей выживаемости больных раком яичников. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Ассоциированные с опухолью протеазы и их тканевые ингибиторы. В: Кушлинский НЕ, Красильников МА, ред. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. М.: Издательство РАМН; 2017. с. 197–230.
2. Gao H, Lan X, Li S, Xue Y. Relationships of MMP-9, E-cadherin, and VEGF expression with clinicopathological features and response to chemosensitivity in gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(5):1010428317698368. doi: 10.1177/1010428317698368.
3. Liang L, Yue Z, Du W, Li Y, Tao H, Wang D, Wang R, Huang Z, He N, Xie X, Han Z, Liu N, Li Z. Molecular imaging of inducible VEGF expression and tumor progression in a breast cancer model. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(1):407–15. doi: 10.1159/000477485.
4. Poljicanin A, Filipovic N, Vukusic Pusic T, Soljic V, Caric A, Saraga-Babic M, Vukojevic K. Expression pattern of RAGE and IGF-1 in the human fetal ovary and ovarian serous carcinoma. *Acta Histochem.* 2015;117(4–5):468–76. doi: 10.1016/j.acthis.2015.01.004.
5. Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Pasupuleti V, Hernandez AV, Perez-Lopez FR. Insulin growth factor (IGF) 1, IGF-binding proteins and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016;94:22–9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.08.012.
6. Yunusova NV, Villert AB, Spirina LV, Frolova AE, Kolomiets LA, Kondakova IV. Insulin-like growth factors and their binding proteins in tumors and ascites of ovarian cancer patients: association with response to neoadjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(12):5315–20. doi: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5315.
7. Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС, Короткова ЕА, Прокопов ВВ. Прогностическое значение ассоциированных с опухолью протеаз при раке толстой кишки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012;154(9):350–6.
8. Шадрин АС, Плиева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МЛ, Чанг ВЛ, Кушлинский НЕ. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(4):266–79. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
9. Duffy MJ, McGowan PM, Gallagher WM. Cancer invasion and metastasis: changing views. *J Pathol.* 2008;214(3):283–93. doi: 10.1002/path.2282.
10. Rasool M, Malik A, Basit Ashraf MA, Parveen G, Iqbal S, Ali I, Qazi MH, Asif M, Kamran K, Iqbal A, Iram S, Khan SU, Mustafa MZ, Zaheer A, Shaikh R, Choudhry H, Jamal MS. Evaluation of matrix metalloproteinases, cytokines and their potential role in the development of ovarian cancer. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167149. doi: 10.1371/journal.pone.0167149.
11. Isaacson KJ, Martin Jensen M, Subrahmanyam NB, Ghandehari H. Matrix-metalloproteinases as targets for controlled delivery in cancer: an analysis of upregulation and expression. *J Control Release.* 2017;259:62–75. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.01.034.
12. Jackson HW, Defamie V, Waterhouse P, Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(1):38–53. doi: 10.1038/nrc.2016.115.
13. Zhang Y, Chen Q. Relationship between matrix metalloproteinases and the occurrence and development of ovarian cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(6):e6104. doi: 10.1590/1414-431X20176104.
14. González-Palomares B, Coronado Martín PJ, Maestro de Las Casas ML, Veganzones de Castro S, Rafael Fernández S, Vidaurreta Lázaro M, De la Orden García V, Vidart Aragon JA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms and serum VEGF levels in women with epithelial ovarian cancer, benign tumors, and healthy ovaries. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1088–95. doi: 10.1097/IGC.0000000000001006.
15. Mukherjee S, Pal M, Mukhopadhyay S, Das I, Hazra R, Ghosh S, Mondal RK, Bal R. VEGF expression to support targeted therapy in ovarian surface epithelial neoplasms. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):EC43–6. doi: 10.7860/JCDR/2017/24670.9737.
16. Bruchim I, Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17(3):307–20. doi: 10.1517/14728222.2013.749863.
17. Tas F, Karabulut S, Serilmez M, Ciftci R, Duranyildiz D. Clinical significance of serum insu-



- lin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulinlike growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3125–32. doi: 10.1007/s13277-013-1405-8.
18. Higashiguchi T, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Tominaga T, Oku Y, Yamaue H. Clinical impact of matrix metalloproteinase-7 mRNA expression in the invasive front and inner surface of tumor tissues in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1585–93. doi: 10.1007/s10350-007-9016-3.
 19. Mieszalo K, Ławicki S, Szmikowski M. The utility of metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in diagnostics of gynecological malignancies. *Pol Merkur Lekarski.* 2016;40(237):193–7.
 20. Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Laudański W, Dziegielewska P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(2):295–9. doi: 10.18388/abp.2016_1408.
 21. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(1):9–34. doi: 10.1007/s10555-006-7886-9.
 22. Brokaw J, Katsaros D, Wiley A, Lu L, Su D, Sochirca O, de la Longrais IA, Mayne S, Risch H, Yu H. IGF-I in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression. *Growth Factors.* 2007;25(5):346–54. doi: 10.1080/08977190701838402.
 23. Serin IS, Tanriverdi F, Yilmaz MO, Ozcelik B, Unluhizarci K. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, leptin concentrations and insulin resistance in benign and malignant epithelial ovarian tumors in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(3):117–21. doi: 10.1080/09513590801895559.
 24. Chen HX, Xu XX, Tan BZ, Zhang Z, Zhou XD. MicroRNA-29b inhibits angiogenesis by targeting VEGFA through the MAPK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways in endometrial carcinoma. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(3):933–46. doi: 10.1159/000460510.
 25. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol.* 2008;630:148–65.
 26. Terry KL, Tworoger SS, Gates MA, Cramer DW, Hankinson SE. Common genetic variation in IGF1, IGFBP1 and IGFBP3 and ovarian cancer risk. *Carcinogenesis.* 2009;30(12):2042–6. doi: 10.1093/carcin/bgp257.
 27. Ose J, Schock H, Poole EM, Lehtinen M, Visvanathan K, Helzlsouer K, Buring JE, Lee IM, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Mattiello A, Onland-Moret NC, Weiderpass E, Sánchez MJ, Idahl A, Travis RC, Rinaldi S, Merriitt MA, Wentzensen N, Tworoger SS, Kaaks R, Fortner RT. Pre-diagnosis insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by histological subtypes: a collaborative re-analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Cancer Causes Control.* 2017;28(5):429–35. doi: 10.1007/s10552-017-0852-8.
 28. Eckstein N, Servan K, Hildebrandt B, Pölit A, von Jonquieres G, Wolf-Kümmeth S, Napierki I, Hamacher A, Kassack MU, Budczies J, Beier M, Dietel M, Royer-Pokora B, Denkert C, Royer HD. Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2009;69(7):2996–3003. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3153.
 29. Macedo F, Ladeira K, Longatto-Filho A, Martins SF. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? *J Gastric Cancer.* 2017;17(1):1–10. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e1.
 30. Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Park PC, Squire JA. Identification of the IGF1/PI3K/NF κB/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:549. doi: 10.1186/1471-2407-13-549.
 31. Bueno MJ, Mouron S, Quintela-Fandino M. Personalising and targeting antiangiogenic resistance: a complex and multifactorial approach. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1119–25. doi: 10.1038/bjc.2017.69.
 32. Chase DM, Chaplin DJ, Monk BJ. The development and use of vascular targeted therapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):393–406. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.031.
 33. Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res.* 2017;120:116–32. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.010.

References

1. Gershtein ES, Kushlinskii NE. Associated with tumor proteases and their tissue inhibitors. In: Kushlinskii NE, Krasilnikov MA, editors. *Biological tumor markers: basic and clinical research.* Moscow: RAMS Publishing House; 2017. p. 197–230.
2. Gao H, Lan X, Li S, Xue Y. Relationships of MMP-9, E-cadherin, and VEGF expression with clinicopathological features and response to chemosensitivity in gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(5):1010428317698368. doi: 10.1177/1010428317698368.
3. Liang L, Yue Z, Du W, Li Y, Tao H, Wang D, Wang R, Huang Z, He N, Xie X, Han Z, Liu N, Li Z. Molecular imaging of inducible VEGF expression and tumor progression in a breast cancer model. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(1):407–15. doi: 10.1159/000477485.
4. Poljicanin A, Filipovic N, Vukusic Pusic T, Soljic V, Caric A, Saraga-Babic M, Vukojevic K. Expression pattern of RAGE and IGF-1 in the human fetal ovary and ovarian serous carcinoma. *Acta Histochem.* 2015;117(4–5):468–76. doi: 10.1016/j.acthis.2015.01.004.
5. Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Pasupuleti V, Hernandez AV, Perez-Lopez FR. Insulin growth factor (IGF) 1, IGF-binding proteins and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016;94:22–9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.08.012.
6. Yunusova NV, Villert AB, Spirina LV, Frolova AE, Kolomiets LA, Kondakova IV. Insulin-like growth factors and their binding proteins in tumors and ascites of ovarian cancer patients: association with response to neoadjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(12):5315–20. doi: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5315.
7. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Korotkova EA, Prorokov VV. Prognostic role of tumor-associated proteases in colorectal cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2013;154(3):365–9.
8. Shadrina AS, Plieva YZ, Kushlinskiy DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, Kushlinskii NE. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):266–79. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
9. Duffy MJ, McGowan PM, Gallagher WM. Cancer invasion and metastasis: changing views.



- J Pathol. 2008;214(3):283–93. doi: 10.1002/path.2282.
10. Rasool M, Malik A, Basit Ashraf MA, Parveen G, Iqbal S, Ali I, Qazi MH, Asif M, Kamran K, Iqbal A, Iram S, Khan SU, Mustafa MZ, Zaheer A, Shaikh R, Choudhry H, Jamal MS. Evaluation of matrix metalloproteinases, cytokines and their potential role in the development of ovarian cancer. PLoS One. 2016;11(11):e0167149. doi: 10.1371/journal.pone.0167149.
11. Isaacson KJ, Martin Jensen M, Subrahmanyam NB, Ghandehari H. Matrix-metalloproteinases as targets for controlled delivery in cancer: an analysis of upregulation and expression. J Control Release. 2017;259:62–75. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.01.034.
12. Jackson HW, Defamie V, Waterhouse P, Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(1):38–53. doi: 10.1038/nrc.2016.115.
13. Zhang Y, Chen Q. Relationship between matrix metalloproteinases and the occurrence and development of ovarian cancer. Braz J Med Biol Res. 2017;50(6):e6104. doi: 10.1590/1414-431X20176104.
14. González-Palomares B, Coronado Martín PJ, Maestro de Las Casas ML, Veganzones de Castro S, Rafael Fernández S, Vidaurreta Lázaro M, De la Orden García V, Vidart Aragon JA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms and serum VEGF levels in women with epithelial ovarian cancer, benign tumors, and healthy ovaries. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1088–95. doi: 10.1097/IGC.0000000000001006.
15. Mukherjee S, Pal M, Mukhopadhyay S, Das I, Hazra R, Ghosh S, Mondal RK, Bal R. VEGF expression to support targeted therapy in ovarian surface epithelial neoplasms. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):EC43–6. doi: 10.7860/JCDR/2017/24670.9737.
16. Bruchim I, Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. Expert Opin Ther Targets. 2013;17(3):307–20. doi: 10.1517/14728222.2013.749863.
17. Tas F, Karabulut S, Serilmez M, Ciftci R, Duranyildiz D. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulinlike growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelial ovarian cancer. Tumour Biol. 2014;35(4):3125–32. doi: 10.1007/s13277-013-1405-8.
18. Higashiguchi T, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Tominaga T, Oku Y, Yamaue H. Clinical impact of matrix metalloproteinase-7 mRNA expression in the invasive front and inner surface of tumor tissues in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2007;50(10):1585–93. doi: 10.1007/s10350-007-9016-3.
19. Mieszala K, Ławicki S, Szmitkowski M. The utility of metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in diagnostics of gynecological malignancies. Pol Merkur Lekarski. 2016;40(237):193–7.
20. Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Ludański W, Dziegielewska P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. Acta Biochim Pol. 2017;64(2):295–9. doi: 10.18388/abp.2016_1408.
21. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2006;25(1):9–34. doi: 10.1007/s10555-006-7886-9.
22. Brokaw J, Katsaros D, Wiley A, Lu L, Su D, Sochirca O, de la Longrais IA, Mayne S, Risch H, Yu H. IGF-1 in epithelial ovarian

Comparative analysis of serum and tumor vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 7 levels in patients with ovarian cancer

Plieva Ya.Z.¹ • Ermilova V.D.² • Tereshkina I.V.¹ • Kushlinskiy D.N.³ • Shelepova V.M.² • Utkin D.O.¹ • Khokhlova S.V.² • Dvorova E.K.² • Payanidi Yu.G.² • Zhordania K.I.²

Aim: To perform a comparative analysis with simultaneous measurement of vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor 1 (IGF1) and matrix metalloproteinase 7 (MMP7) in serum samples taken from healthy women and ovarian cancer patients; to perform association of these markers with their expression in primary tumors depending on clinical, morphological and biochemical characteristics of the disease and its prognosis. **Materials and methods:** We assessed 54 treatment-naïve patients with ovarian cancer aged from 23 to 74 years (mean±SD, 53.2±1.9), being at various FIGO stages of the disease. The control group consisted of 120 healthy women of matched age and reproductive status, in whom

serum biomarker levels were studied. Patient survival was assessed by the Kaplan-Meier method, with survival curves compared with log-rank test. All analyses were done with "STATISTICA" and SPSS software. **Results:** Serum VEGF levels in ovarian cancer patients were significantly ($p < 0.0001$) higher compared those in the control. The most informative cut-off values differentiating the groups studied were serum VEGF values of < 350 pg/ml (median value in the control) and > 505 pg/ml (upper quartile in the control). With 505 pg/ml taken as a threshold, the test had sensitivity of 79.6% and specificity of 75%. Another cut-off value of serum VEGF level between the patients with ovarian cancer and the control group (510 pg/ml) was derived from ROC

curves and 75% sensitivity and 78.2% specificity. No acceptable cut-off value for serum IGF1 to differentiate between the patients with ovarian cancer and the controls could be obtained from the ROC curves. Serum MMP7 levels in the patients with ovarian cancer were significantly higher than those in the control group (Mann-Whitney test $p < 0.0001$). With ROC curves, the best sensitivity to specificity ratio for MMP7 value of 4.6 ng/ml was obtained to differentiate between the patients with ovarian cancer and the controls (sensitivity 83.3%, and specificity 81%). The variance analysis did not reveal any association between serum VEGF, IGF1 and MMP7 and age of patients with ovarian cancer, tumor histology, concomitant somatic and gynecological



- cancer and its role in disease progression. *Growth Factors*. 2007;25(5):346–54. doi: 10.1080/08977190701838402.
23. Serin IS, Tanriverdi F, Yilmaz MO, Ozcelik B, Unluhizarci K. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, leptin concentrations and insulin resistance in benign and malignant epithelial ovarian tumors in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(3):117–21. doi: 10.1080/09513590801895559.
24. Chen HX, Xu XX, Tan BZ, Zhang Z, Zhou XD. MicroRNA-29b inhibits angiogenesis by targeting VEGFA through the MAPK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways in endometrial carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(3):933–46. doi: 10.1159/000460510.
25. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol*. 2008;630:148–65.
26. Terry KL, Tworoger SS, Gates MA, Cramer DW, Hankinson SE. Common genetic variation in IGF1, IGFBP1 and IGFBP3 and ovarian cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(12):2042–6. doi: 10.1093/carcin/bgp257.
27. Ose J, Schock H, Poole EM, Lehtinen M, Visvanathan K, Helzlsouer K, Buring JE, Lee IM, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Trichopoulos A, Mattiello A, Onland-Moret NC, Weiderpass E, Sánchez MJ, Idahl A, Travis RC, Rinaldi S, Merritt MA, Wentzensen N, Tworoger SS, Kaaks R, Fortner RT. Pre-diagnosis insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by histological subtypes: a collaborative re-analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Cancer Causes Control*. 2017;28(5):429–35. doi: 10.1007/s10552-017-0852-8.
28. Eckstein N, Servan K, Hildebrandt B, Pölitz A, von Jonquieres G, Wolf-Kümmeth S, Napierski I, Hamacher A, Kassack MU, Budczies J, Beier M, Dietel M, Royer-Pokora B, Denkert C, Royer HD. Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells. *Cancer Res*. 2009;69(7):2996–3003. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3153.
29. Macedo F, Ladeira K, Longatto-Filho A, Martins SF. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):1–10. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e1.
30. Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Park PC, Squire JA. Identification of the IGF1/PI3K/NF- κ B/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:549. doi: 10.1186/1471-2407-13-549.
31. Bueno MJ, Mouron S, Quintela-Fandino M. Personalising and targeting antiangiogenic resistance: a complex and multifactorial approach. *Br J Cancer*. 2017;116(9):1119–25. doi: 10.1038/bjc.2017.69.
32. Chase DM, Chaplin DJ, Monk BJ. The development and use of vascular targeted therapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):393–406. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.031.
33. Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res*. 2017;120:116–32. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.010.
- diseases, and CA-125 levels. Serum VEGF and IGF1 levels did not correlate with the stage of ovarian cancer, in contrast to MMP7, whose levels were significantly higher in stages IIIc–IV. The median VEGF level significantly increased as the degree of differentiation decreased from 510 to 622 pg/ml ($p < 0.002$), while median IGF1, on the contrary, decreased from 219 to 116 pg/ml ($p < 0.0001$). There was a direct correlation between serum and tumor VEGF levels in ovarian cancer patients ($r = 0.65$, $p < 0.0001$). On the contrary, there was an inverse correlation between serum and tumor IGF1 levels ($r = -0.68$, $p < 0.0001$). Serum and tumor MMP7 levels remained unrelated to each other. Tumor VEGF, IGF1 and MMP7 content was unrelated to the age of the patients, their reproductive status, presence of concomitant somatic and gynecological diseases, histology of ovarian cancer, and serum CA-125 levels. VEGF levels in the tumor were not associated with the stage of ovarian cancer, but in patients with initial stages Ia and Ib stages MMP7 values significantly lower (2.1 ng/mg protein) compared to those in stages IIIc and IV (6.1 and 4.7 ng/mg protein, respectively, $p < 0.05$). Similar pattern was noted for IGF1: tumor IGF1 values in the patients with stages Ia–Ib were significantly lower (0.5 ng/mg protein) than those with stages IIIc–IV (median, 1.3–1.4 ng/mg protein). A significant increase in both serum and tumor VEGF levels was detected in the patients with ovarian cancer with decreased degree of differentiation. On the contrary, tumor IGF1 levels, but not serum ones, were significantly increased from 0.6 to 1.4 ng/ml in the patients with poorly differentiated ovarian cancer. MMP7 tumor expression did not depend on the degree of its differentiation. Serum VEGF levels above 700 pg/ml and tumor levels of above 590 ng/mg protein should be considered as unfavorable prognostic factors in patients with ovarian cancer.
- Key words:** ovarian cancer, vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 7
- For citation:** Plieva YaZ, Ermilova VD, Tereshkina IV, Kushlinskiy DN, Shelepova VM, Utkin DO, Khokhlova SV, Dvorova EK, Payanidi YuG, Zhordania KI. Comparative analysis of serum and tumor vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 7 levels in patients with ovarian cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(8):616–27. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-616-627.

Plieva Yana Z. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics¹
 ✉ 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.
 E-mail: biochimia@yandex.ru

Ermilova Valeriya D. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy of Human Tumors²

Tereshkina Irina V. – MD, PhD, Gynecologist, Competitor, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics¹

Kushlinskiy Dmitriy N. – MD, PhD, Oncogynecologist, Department of Combined Methods of Treatment³

Shelepova Valentina M. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Oncoimmunology²

Utkin Dmitriy O. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics¹

Khokhlova Svetlana V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Chemotherapy Department²

Dvorova Elena K. – Statistical Engineer²

Payanidi Yuliya G. – MD, PhD, Professor, Department of Oncogynecology²

Zhordania Kirill I. – MD, PhD, Professor, Department of Oncogynecology²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina ul., Moscow, 117997, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией

Алекперов Р.Т.¹ • Александрова Е.Н.¹ • Новиков А.А.¹ • Ананьева Л.П.¹

Алекперов Ризван Таир оглы – д-р мед. наук, ст. науч. сотр.¹
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 242 80 74.
E-mail: ralekperov@list.ru

Александрова Елена Николаевна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией иммунологии¹

Новиков Александр Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммунологии¹

Ананьева Лидия Петровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции¹

Цель – исследовать содержание и клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных системной склеродермией (ССД). **Материал и методы.** В исследование включены 46 больных ССД в возрасте от 19 до 77 лет (медиана 50) с длительностью болезни от 0,5 до 24 лет (медиана 7). Число пациентов с лимитированной (лССД) и диффузной (дССД) формами заболевания было одинаковым – по 23 (50%). Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включая исследование форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДЛСО) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Содержание VEGF в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом у больных и у 20 здоровых людей (контрольная группа). **Результаты.** Содержание VEGF у здоровых людей составило 0,2–264 пг/мл (медиана 90,2). У больных ССД уровень VEGF варьировал в более широком диапазоне – от 0,02 до 1034,2 пг/мл (медиана 147,2), при этом среднее содержание VEGF в основной группе более чем вдвое превосходило значение в контрольной группе: $212,35 \pm 253,93$ и $97,74 \pm 71,46$ пг/мл соответственно ($p=0,032$). При дССД уровень VEGF находился в пределах 0,02–599,8 пг/мл (медиана 93,6), а при лССД составлял от 0,02 до 1034,2 пг/мл (медиана 162,4). Среднее содержание VEGF при лССД было статистически значимо больше, чем при дССД: $267,11 \pm 268,74$ и $120,4 \pm 141,09$ пг/мл соответственно ($p=0,012$). У 19 (41%) больных при обследовании или в анамнезе отмечались дигитальные язвы. Среднее содержание VEGF у пациентов с дигитальными язвами было выше, чем у больных без язв, но это различие не было статистически значимым. СДЛА было больше 30 мм рт. ст. у 19 (43%) больных. Содержание VEGF у пациентов с уровнем СДЛА < 30 мм рт. ст. и ≥ 31 мм рт. ст. находилось в пределах 0,02–363,6 пг/мл (медиана 79,6) и 0,2–1034,2 пг/мл (медиана 222,30) соответственно.

Среднее содержание VEGF у больных с повышенным систолическим давлением в легочной артерии было значительно больше аналогичного показателя у больных с нормальным значением СДЛА ($p=0,0042$). Содержание VEGF у больных с ДЛСО $\geq 50\%$ и < 50% варьировало в пределах 0,02–599,8 пг/мл (медиана 59,75) и 0,02–1034,2 пг/мл (медиана 195,9) соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с уровнем ДЛСО < 50% было существенно больше, чем у больных с ДЛСО $\geq 50\%$ ($364,2 \pm 381,95$ и $128,55 \pm 142,7$ соответственно, $p=0,034$). Снижение ФЖЕЛ (< 80%) отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Среднее содержание VEGF у пациентов с низким значением ФЖЕЛ было выше, чем у больных с нормальной величиной ФЖЕЛ, но это различие было статистически незначимым. Корреляционный анализ выявил умеренную прямую ассоциацию между содержанием VEGF и уровнем СДЛА ($R=0,4$; $p=0,007$). Наблюдалась также тенденция к обратной связи ДЛСО с содержанием VEGF, которая, однако, не была статистически значимой ($R=-0,28$; $p=0,07$). **Заключение.** У значительной части больных ССД отмечается повышенное содержание VEGF. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль VEGF при ССД. Для выяснения точного места VEGF в патофизиологии ССД требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: системная склеродермия, фактор роста эндотелия сосудов, легочная гипертензия, дигитальные язвы

Для цитирования: Алекперов РТ, Александрова ЕН, Новиков АА, Ананьева ЛП. Клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):628–34. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-628-634.

Поступила 19.09.2017;
принята к публикации 22.11.2017

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



Системная склеродермия (ССД) – воспалительное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, клиническими стигмами которого считаются распространенное поражение микроциркуляторных сосудов, фиброз кожи и внутренних органов. Поражение сосудов, проявляющееся синдромом Рейно, – самый ранний и обязательный признак ССД. Следствием поражения сосудов микроциркуляции становятся такие осложнения заболевания, как рецидивирующие дигитальные язвы, легочная артериальная гипертензия и склеродермический почечный криз. К морфологическим маркерам ССД помимо фиброзной трансформации соединительной ткани относят редукцию микроциркуляторной сети и интенсивный процесс новообразования сосудов – ангиогенез. Причины и механизмы деструкции и последующей репарации сосудистых повреждений остаются малоизученными и во многом неясными [1, 2]. Редукция сосудов микроциркуляции вследствие деструкции капилляров, а также новообразование капилляров отчетливо выявляются при широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа. Этот метод визуального определения структурных изменений микроциркуляторного русла *in vivo* позволяет оценить и выраженность, и текущую активность микроангиопатии при ССД [3, 4]. При гистологическом исследовании микроциркуляторные изменения обнаруживаются практически во всех висцеральных системах и включают изменения эндотелиальных клеток, гиперплазию интимы, повышение количества миофибробластов, активацию перicyтов [5, 6].

Ангиогенез представляет собой комплексный процесс, который регулируется большим количеством факторов, оказывающих как ангиогенный, так и антиангиогенный эффекты. В нормальном состоянии их действие взаимно уравновешивается, однако при определенных условиях, например, при воспалении и гипоксии, наступает активация ангиогенных факторов, которая индуцирует ангиогенез. Показано, что основными биомаркерами нарушения ангиогенеза служат фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), его рецептор 2-го типа и эндостатин [7]. Морфологические изменения, наблюдаемые в капиллярах при капилляроскопии ногтевого ложа, весьма схожи с таковыми при чрезмерной локальной экспрессии VEGF [8]. Новообразование капилляров ногтевого ложа и дермы в целом обусловлено значительно повышенным уровнем циркулирующего VEGF [9].

Таблица 1. Характеристика больных системной склеродермией

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	4 (9)/42 (91)
Возраст, годы*	50,0 ± 11,5
Длительность болезни, годы*	8,75 ± 6,97
Лимитированная форма ССД, n (%)	23 (50)
Больные с дигитальными язвами, n (%)	14 (30)
ФЖЕЛ < 80%, n (%)	12 (27)
ДЛСО < 80%, n (%)	41 (93)
СДЛА > 30 мм рт. ст., n (%)	19 (43)

ССД – системная склеродермия, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ДЛСО – диффузионная способность легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)

Целью нашего исследования было изучить содержание и клинические ассоциации VEGF у больных ССД.

Материал и методы

В исследование включены 46 больных ССД в возрасте от 19 до 77 лет (медиана 50) с длительностью болезни от 0,5 до 24 лет (медиана 7). Число пациентов с лимитированной (лССД) и диффузной (дССД) формами заболевания было одинаковым – по 23 (50%). Все больные соответствовали классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) [10], всем проводилось общеклиническое обследование. У 44 пациентов была исследована функция внешнего дыхания с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионная способность легких (ДЛСО), а также проведена доплеровская эхокардиография с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). У всех больных исследовали содержание VEGF в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия) согласно инструкции производителя. Сыворотки крови до проведения теста хранились при температуре -70 °С. Характеристика больных дана в табл. 1. Содержание VEGF было также исследовано у 20 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу,

**Таблица 2.** Средние значения фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией и в контрольной группе

Группа	Содержание VEGF	Значение <i>p</i>
Контроль (n=20)	97,74 ± 71,46	0,032
Больные ССД (n=46)	212,35 ± 253,93	
лССД (n=23)	267,11 ± 268,74	0,012
дССД (n=23)	120,4 ± 141,09	
Больные с дигитальными язвами (n=19)	214,25 ± 265,93	нд
Больные без дигитальных язв (n=27)	162,88 ± 188,97	
СДЛА < 30 мм рт. ст. (n=25)	92,88 ± 108,06	0,0042
СДЛА ≥ 31 мм рт. ст. (n=19)	286,51 ± 287,42	
ДЛСО ≥ 50% (n=30)	128,55 ± 142,7	0,034
ДЛСО < 50% (n=14)	364,2 ± 381,95	
ФЖЕЛ > 80% (n=32)	154,26 ± 208,91	нд
ФЖЕЛ < 80% (n=11)	219,15 ± 252,57	

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, ССД – системная склеродермия, лССД – лимитированная ССД, дССД – диффузная ССД, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ДЛСО – диффузионная способность легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, нд – различия не достигли уровня статистической значимости

* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)

сопоставимую по полу и возрасту с группой больных.

Статистический анализ проводился с применением непараметрических методов. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи переменных выполняли методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

Содержание VEGF у здоровых людей колебалось от 0,2 до 264 пг/мл (медиана 90,2) и в среднем составило $97,74 \pm 71,46$ пг/мл (табл. 2). У больных ССД уровень VEGF варьировал в более широком диапазоне – 0,02–1034,2 пг/мл (медиана 147,2), а среднее содержание VEGF в группе больных более чем вдвое превосходило аналогичный показатель в контрольной группе ($p = 0,032$). При дССД уровень VEGF находился в пределах 0,02–599,8 пг/мл (медиана 93,6), тогда как при лССД его значения колебались от 0,02 до 1034,20 пг/мл (медиана 162,40). Как следствие, среднее содержание VEGF при лССД было статистически значимо больше, чем при дССД ($p = 0,012$).

Из 46 больных ССД у 19 (41%) при включении в исследование или в анамнезе отмечались дигитальные язвы. Содержание VEGF в группе пациентов без дигитальных язв и с язвами было в пределах 0,02–1023,4 мг/мл (медиана 133,8) и 0,02–1034,2 пг/мл (медиана 117,4) соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с дигитальными язвами было выше, чем у больных без язв, но это различие не достигло уровня статистической значимости (см. табл. 2).

СДЛА при доплеровской эхокардиографии определено у 44 больных ССД. По результатам исследования СДЛА было больше 30 мм рт. ст. у 19 (43%) из них. Уровень VEGF у пациентов со значением СДЛА < 30 мм рт. ст. и ≥ 31 мм рт. ст. находился в диапазоне 0,02–363,6 пг/мл (медиана 79,6) и 0,2–1034,2 пг/мл (медиана 222,3) соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с СДЛА ≥ 31 мм рт. ст. было статистически значимо выше, чем у больных с нормальным значением СДЛА ($p = 0,0042$).

ДЛСО была нормальной (> 80%) всего у 3 (7%) из 44 больных, поэтому мы разделили пациентов на две группы: с уровнем ДЛСО ≥ 50% (n=30) и < 50% (n=14). Содержание VEGF в этих группах варьировало от 0,02 до 599,8 пг/мл (медиана 59,75) и от 0,02 до 1034,2 пг/мл (медиана 195,9)



соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с уровнем ДЛСО < 50% было существенно больше, чем у пациентов с ДЛСО \geq 50% (см. табл. 2).

Снижение ФЖЕЛ (< 80%) отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Содержание VEGF у пациентов со сниженным и нормальным значением ФЖЕЛ регистрировали в пределах 0,02–876,7 мг/мл (медиана 147,2) и 0,02–1034,2 мг/мл (медиана 107,9) соответственно. Несмотря на то что среднее содержание VEGF у больных с низким значением ФЖЕЛ было выше, чем у больных с нормальной величиной ФЖЕЛ, это различие было статистически незначимым.

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую ассоциацию между содержанием VEGF и уровнем СДЛА ($R = 0,4$; $p = 0,007$). Наблюдалась также тенденция к обратной связи ДЛСО с содержанием VEGF, которая, однако, не была статистически значимой ($R = -0,28$; $p = 0,07$).

Обсуждение и заключение

Системная склеродермия – заболевание с гетерогенной и меняющейся клинической картиной. Распространенное поражение микроциркуляторного русла – его обязательный признак – лежит в основе характерных для ССД ишемических повреждений органов и тканей. Поражение сосудов микроциркуляции представляет собой многоступенчатый процесс, в котором участвуют многие цитокины и факторы роста [11–13]. В большинстве работ показано повышение уровня VEGF у больных ССД [14, 15]. Кроме того, отмечено, что повышение уровня VEGF наблюдается уже на ранней стадии ССД и даже на преклиническом этапе заболевания [16]. В нашем исследовании также наблюдалось повышение уровня VEGF в группе больных ССД, при этом его значения у отдельных больных колебались в достаточно широких пределах. Содержание VEGF у пациентов с лССД более чем вдвое превышало аналогичный показатель при дССД. Имеющиеся в литературе данные о различиях VEGF между больными с лССД и дССД противоречивы. J.J. Choi и соавт. [17] регистрировали значительное повышение уровня VEGF у больных дССД – содержание VEGF при дССД было более чем в 3 раза больше, чем при лССД. В нескольких работах отмечалась корреляция уровня VEGF с распространенностью уплотнения кожи [18, 19]. В исследовании V. Riccieri и соавт. [20] содержание VEGF было существенно больше у больных с антителами к топоизомеразе-1. Наряду с этим, в других работах [21] больные

с лССД и дССД по этому показателю не различались. Более высокое содержание VEGF при лССД, по сравнению с дССД, в нашем исследовании можно объяснить большей выраженностью ангиопатии, проявляющейся периферическими сосудистыми ишемическими нарушениями, и легочной гипертензией именно при лССД [22].

В ряде исследований наблюдалась ассоциация VEGF с отдельными клиническими признаками и осложнениями ССД. Один из таких признаков, непосредственно обусловленный ангиопатией, – дигитальные язвы. В нашей когорте больных дигитальные язвы отмечались при обследовании или в анамнезе в 41% случаев. Несмотря на то что среднее содержание VEGF у больных с дигитальными язвами было выше, чем у больных без язв, это различие не было статистически значимым. Аналогичный анализ провели в своем исследовании I. Silva и соавт. [21]: содержание VEGF у больных с дигитальными язвами оказалось статистически значимо меньше, чем у больных без язв, и в обеих группах уровень VEGF был значительно выше, чем у здоровых людей. O. Distler и соавт. также наблюдали большее содержание VEGF у больных ССД без дигитальных язв, по сравнению с больными, у которых в анамнезе или во время исследования отмечались язвы [16]. Вместе с тем в другом исследовании повышенная экспрессия VEGF не ассоциировалась с положительным воздействием на ангиогенез в коже больных ССД [23]. Здесь следует отметить, что периферическая микроангиопатия при ССД является следствием комплекса нарушений ангиогенной сигнальной сети, которая включает помимо VEGF и другие про- и антиангиогенные системы [24], и с этих позиций сложно ожидать строгой ассоциации наличия дигитальных язв с изменением уровня VEGF.

Интересной представляется взаимосвязь VEGF и СДЛА. Как показало наше исследование, содержание VEGF не только повышено у больных с повышенным значением СДЛА, но и коррелирует с его уровнем. На связь давления в легочной артерии с уровнем VEGF указывают и результаты других исследований. A.I. Papanicolaou и соавт. [25] обследовали 40 больных и 13 здоровых людей. Анализ результатов показал, что уровень VEGF у больных с СДЛА более 35 мм рт. ст. был выше, чем у больных с меньшим значением показателя, у которых содержание VEGF не отличалось от здорового контроля. Уровень VEGF в крови также коррелировал с СДЛА. По мнению авторов, VEGF может играть роль в патогенезе



легочной артериальной гипертензии при ССД. Патогенетическая роль VEGF при легочной артериальной гипертензии подтверждается и другим исследованием, в которое были включены 37 больных только с лимитированной формой ССД, в том числе 18 больных с легочной артериальной гипертензией [26]. При сравнении между больными с легочной артериальной гипертензией и с нормальным уровнем давления в легочной артерии высокое содержание VEGF было отмечено только у больных с легочной гипертензией.

Известно, что легочная артериальная гипертензия сопровождается снижением ДЛСГО. В нашем исследовании содержание VEGF у больных с уровнем ДЛСГО < 50% почти в 3 раза превышало его содержание у больных с ДЛСГО ≥ 50%. Одновременно с этим отмечалась тенденция к обратной корреляции уровня VEGF с величиной ДЛСГО. Аналогичная взаимосвязь – обратная

корреляция между концентрацией VEGF в крови и ДЛСГО у больных ССД – получена и в работе М. De Santis и соавт. [27].

Содержание VEGF у больных со сниженной ФЖЕЛ хотя и было больше, чем у больных с нормальной величиной ФЖЕЛ, это различие не имело статистической значимости. В то же время в некоторых работах у больных ССД обнаружена корреляция VEGF с выраженностью интерстициального заболевания легких и уровнем его серологического маркера КЛ-6 в крови [18, 19].

Таким образом, при ССД у значительной части больных отмечается повышенное содержание VEGF. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль VEGF при ССД. Для выяснения точного места VEGF в патофизиологии ССД требуются дальнейшие исследования. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007;6(8):520–3. doi: 10.1016/j.autrev.2006.12.006.
2. Guiducci S, Distler O, Distler JH, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v18–20. doi: 10.1093/rheumatology/ken267.
3. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60.
4. Алекперов ПТ. Классификация микроангиопатии при системной склеродермии. *Терапевтический архив.* 2005;77(5):52–6.
5. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma. The myth of the "uninvolved skin". *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1495–501. doi: 10.1002/art.1780341204.
6. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, Hodson N, Jayson MI. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):561–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00100.x.
7. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, Vandecasteele E, De Keyser F, Distler O, Gutermuth J, Smith V. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):774–86. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.024.
8. Birkenhäger R, Schneppe B, Röckl W, Wiltling J, Weich HA, McCarthy JE. Synthesis and physiological activity of heterodimers comprising different splice forms of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor. *Biochem J.* 1996;316(Pt 3):703–7. doi: 10.1042/bj3160703.
9. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, Michel BA, Gay RE, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, Plate KH, Gassmann M, Gay S. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res.* 2004;95(1):109–16. doi: 10.1161/01.RES.0000134644.89917.96.
10. Park JS, Park MC, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:77. doi: 10.1186/s13075-015-0594-5.
11. Fleming JN, Nash RA, Mahoney WM Jr, Schwartz SM. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(2):103–10.
12. Hummers LK, Hall A, Wigley FM, Simons M. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *J Rheumatol.* 2009;36(3):576–82. doi: 10.3899/jrheum.080516.
13. Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, Distler JH, Distler O. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1880–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203535.
14. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, Youssef SS, Aly IM, Moustafa AA, Assaf NY, El Dakrony AH. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(4):448–54. doi: 10.1111/1756-185X.12130.
15. Dunne JV, Keen KJ, Van Eeden SF. Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):475–84. doi: 10.1007/s00296-012-2378-4.
16. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, Gay RE, Michel BA, Brühlmann P, Müller-Ladner U, Gay S, Matucci-Cerinic M. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res.* 2002;4(6):R11. doi: 10.1186/ar596.
17. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, Park KS, Seo YI, Kim WU, Park SH, Cho CS. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1529–33.
18. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1049–51.
19. Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, Ogata A, Hamano T. Levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in sera of patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2003;13(2):129–34. doi: 10.3109/s10165-002-0211-8.
20. Ricciari V, Stefanantoni K, Vasile M, Macri V, Sciarra I, Iannace N, Alessandri C, Valesini G. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clin-



- ical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S46–52.
21. Silva I, Almeida C, Teixeira A, Oliveira J, Vasconcelos C. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1743–51. doi: 10.1007/s10067-016-3219-8.
 22. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина; 1993. 300 с.
 23. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, Konttinen YT. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5):641–6.
 24. Moritz F, Schniering J, Distler JHW, Gay RE, Gay S, Distler O, Maurer B. Tie2 as a novel key factor of microangiopathy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):105. doi: 10.1186/s13075-017-1304-2.
 25. Papaioannou AI, Zakyntinos E, Kostikas K, Kiropoulos T, Koutsokera A, Ziogas A, Koutroumpas A, Sakkas L, Gourgoulis KI, Daniil ZD. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2466-9-18.
 26. Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, Lemaire R, Farber HW, Whitfield ML, Lafyatis R. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One*. 2010;5(8):e12106. doi: 10.1371/journal.pone.0012106.
 27. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, Crotti C, Massarotti M, Belloli L, Marasini B, Isailovic N, Generali E, Selmi C. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):5. doi: 10.1007/s13317-016-0077-y.
- ## References
1. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2007;6(8):520–3. doi: 10.1016/j.autrev.2006.12.006.
 2. Guiducci S, Distler O, Distler JH, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v18–20. doi: 10.1093/rheumatology/ken267.
 3. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155–60.
 4. Alekperov RT. Classification of microangiopathy in systemic sclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2005;77(5): 52–6. Russian.
 5. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma. The myth of the "uninvolved skin". *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1495–501. doi: 10.1002/art.1780341204.
 6. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, Hodson N, Jayson MI. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy. *Br J Dermatol*. 1992;126(6):561–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00100.x.
 7. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, Vandecasteele E, De Keyser F, Distler O, Gutermuth J, Smith V. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):774–86. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.024.
 8. Birkenhäger R, Schneppe B, Röckl W, Wiltling J, Weich HA, McCarthy JE. Synthesis and physiological activity of heterodimers comprising different splice forms of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor. *Biochem J*. 1996;316(Pt 3):703–7. doi: 10.1042/bj3160703.
 9. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, Michel BA, Gay RE, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, Plate KH, Gassmann M, Gay S. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res*. 2004;95(1):109–16. doi: 10.1161/01.RES.0000134644.89917.96.
 10. Park JS, Park MC, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:77. doi: 10.1186/s13075-015-0594-5.
 11. Fleming JN, Nash RA, Mahoney WM Jr, Schwartz SM. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(2):103–10.
 12. Hummers LK, Hall A, Wigley FM, Simons M. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(3):576–82. doi: 10.3899/jrheum.080516.
 13. Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, Distler JH, Distler O. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1880–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203535.
 14. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, Youssef SS, Aly IM, Moustafa AA, Assaf NY, El Dakrony AH. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4): 448–54. doi: 10.1111/1756-185X.12130.
 15. Dunne JV, Keen KJ, Van Eeden SF. Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):475–84. doi: 10.1007/s00296-012-2378-4.
 16. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, Gay RE, Michel BA, Brühlmann P, Müller-Ladner U, Gay S, Matucci-Cerinic M. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res*. 2002;4(6):R11. doi: 10.1186/ar596.
 17. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, Park KS, Seo YI, Kim WU, Park SH, Cho CS. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003;30(7): 1529–33.
 18. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol*. 1998;139(6):1049–51.
 19. Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, Ogata A, Hamano T. Levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in sera of patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2003;13(2):129–34. doi: 10.3109/s10165-002-0211-8.
 20. Riccieri V, Stefanantoni K, Vasile M, Macri V, Sciarra I, Iannace N, Alessandri C, Valesini G. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S46–52.
 21. Silva I, Almeida C, Teixeira A, Oliveira J, Vasconcelos C. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1743–51. doi: 10.1007/s10067-016-3219-8.
 22. Guseva NG. Systemic sclerosis and pseudoscleroderma syndromes. Moscow: Meditsina; 1993. 300 p. Russian.
 23. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, Konttinen YT. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5): 641–6.
 24. Moritz F, Schniering J, Distler JHW, Gay RE, Gay S, Distler O, Maurer B. Tie2 as a novel



key factor of microangiopathy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):105. doi: 10.1186/s13075-017-1304-2.

25. Papaioannou AI, Zakyntinos E, Kostikas K, Kiroopoulos T, Koutsokera A, Ziogas A, Koutroumpas A, Sakkas L, Gourgoulianis KI, Daniil ZD. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in

systemic sclerosis. *BMC Pulm Med.* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2466-9-18.

26. Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, Lemaire R, Farber HW, Whitfield ML, Lafyatis R. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One.* 2010;5(8):e12106. doi: 10.1371/journal.pone.0012106.

27. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, Crotti C, Massarotti M, Belloli L, Marasini B, Isailovic N, Generali E, Selmi C. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Auto Immun Highlights.* 2016;7(1):5. doi: 10.1007/s13317-016-0077-y.

Clinical associations of vascular endothelial growth factor in patients with systemic sclerosis

Alekperov R.T.¹ • Alexandrova E.N.¹ • Novikov A.A.¹ • Ananyeva L.P.¹

Aim: To assess serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its clinical correlates in patients with systemic sclerosis (SSc). **Materials and methods:** Forty six (46) patients with SSc aged from 19 to 77 years (median, 50 years), with duration of the disease from 0.5 to 24 years (median, 7 years) were recruited into the study. There were equal numbers of the patients with limited (LSSc) and diffuse (DSSc) types of the disease (23 patients in each group, or 50%). All patients underwent clinical examination, including measurement of the forced vital capacity (FVC), diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and pulmonary artery systolic pressure (PASP). Serum VEGF-A levels were determined by immunoenzyme assay in the patients and in 20 healthy controls. **Results:** VEGF levels in the healthy individuals were in the range from 0.2 to 264 pg/mL (median, 90.2). In SSc patients they varied from 0.02 to 1034.2 pg/mL (median, 147.2), with mean VEGF levels being over 2-fold higher than that in the control group (212.35 ± 253.93 and 97.74 ± 71.46 pg/mL, respectively; $p=0.032$). DSSc patients had VEGF levels of 0.02 to 599.8 pg/mL (median, 93.6), whereas in LSSc they were from 0.02 to 1034.2 pg/mL (median, 162.4). Mean VEGF level in LSSc was higher than in DSSc (267.11 ± 268.74 vs 120.4 ± 141.09 pg/mL, respectively; $p=0.012$). Current or past digital ulcers were found in 19 (41%) of all patients. Mean VEGF level in the patients with digital ulcers was higher than in those without ulcers; however, the difference was not statistically significant. PASP exceeded 30 mm Hg in 19 (43%) of the patients. VEGF levels in the patients with PASP of less than 30 mm Hg and ≥ 31 mm Hg were in the range of 0.02 to 363.6 pg/mL (median, 79.6) and 0.2–1034.2 pg/mL (median, 222.3),

respectively. Mean VEGF level in the patients with high PASP was significantly higher than that in the patients with normal PASP ($p=0.0042$). In the patients with $DLCO \geq 50\%$ and $< 50\%$ serum VEGF levels were found to be 0.02 to 599.8 pg/mL (median, 59.75) and 0.02 to 1034.2 pg/mL (median, 195.9), respectively. Mean VEGF levels in the patients with DLCO of less than 50% was significantly higher than in the patients with DLCO of 50% and above (364.2 ± 381.95 and 128.55 ± 142.7 , respectively, $p=0.034$). FVC was decreased ($< 80\%$ of predicted) in 11 (26%) of 43 patients. Mean VEGF levels in the patients with low FVC was higher than in those with normal FVC, although the difference was non-significant. There was a moderate direct association between VEGF levels and PASP values ($R=0.4$; $p=0.007$). Also, a trend towards an inverse correlation between DLCO and VEGF levels was observed, which was however non-significant ($R=-0.28$; $p=0.07$). **Conclusion:** A significant proportion of SSc patients have high serum VEGF levels. A close association with some clinical correlates indicates a pathogenetic role of VEGF in SSc. Further studies are necessary to clarify the precise contribution of VEGF into SSc pathophysiology.

Key words: systemic sclerosis, vascular endothelial growth factor, pulmonary hypertension, digital ulcer

For citation: Alekperov RT, Alexandrova EN, Novikov AA, Ananyeva LP. Clinical associations of vascular endothelial growth factor in patients with systemic sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):628–34. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-628-634.

Received 19 September 2017;
accepted 22 November 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Alekperov Rizvan Tair oglu – MD, PhD, Senior Research Fellow¹

✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 242 80 74.
E-mail: ralekperov@list.ru

Alexandrova Elena N. – MD, PhD, Head of Laboratory of Immunology¹

Novikov Aleksandr A. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunology¹

Ananyeva Lidiya P. – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Microcirculation¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Возможности методики Mitral Valve Quantification в кардиохирургии

Толстихина А.А.¹ • Машина Т.В.² • Мрикаев Д.В.² • Джанкетова В.С.² • Громова О.И.² •
Голухова Е.З.²

Толстихина Александра

Александровна – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, отделение функциональной диагностики¹

✉ 119607, г. Москва, ул. Раменки, 25–4–989, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 704 54 50.

E-mail: alexsasha2000@mail.ru

Машина Татьяна Васильевна

– канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, ст. науч. сотр., рентген-диагностический отдел²

Мрикаев Давид Валерьевич

– канд. мед. наук, кардиолог, науч. сотр., отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии²

Джанкетова Виолета Султановна

– канд. мед. наук, кардиолог, науч. сотр., отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии²

Громова Ольга Игоревна

– канд. мед. наук, кардиолог, науч. сотр., отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии²

Голухова Елена Зеликовна – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии²

Цель – выявить особенности анатомии митрального клапана у пациентов с митральной недостаточностью различного генеза с помощью методики Mitral Valve Quantification (MVQ) для оптимизации выбора тактики хирургической коррекции клапана. **Материал и методы.** В исследование вошли 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин) с митральной регургитацией органического и функционального генеза разной степени выраженности (средний возраст – 48±5 лет), которых распределили на 3 группы в зависимости от этиологии митральной недостаточности. Первую группу составили 15 пациентов с митральной недостаточностью дегенеративного характера, вторую – 9 пациентов с митральной недостаточностью при ишемической болезни сердца, третью – контрольную – 6 больных с минимальной митральной недостаточностью без структурных аномалий сердца. С помощью методики MVQ на ультразвуковом аппарате Philips iE33 для каждого пациента строилась геометрическая модель митрального клапана. У всех пациентов оценивались параметры геометрии фиброзного кольца митрального клапана; характер поражения створок, хордальный аппарат митрального клапана, длина коаптации створок, угол между аортальным и митральным клапанами. **Результаты.** При сравнении параметров геометрии фиброзного кольца митрального клапана отмечены следующие особенности. У пациентов с ишемической митральной недостаточностью по сравнению с другими группами были увеличены передне-задний и комиссуральный диаметры (48,7 и 45,7 мм соответственно; $p < 0,05$), а также высота и объем тента, то есть глубина коаптации митрального клапана (11,9±2,1 мм и 5,9±2,8 мл соответственно; $p < 0,05$). Проплапс створок митрального клапана

(высота пролапса – 6,4±0,9 мм, объем пролапса – 1,3±0,1 мл; $p < 0,001$) превалировал при дегенеративном поражении створок митрального клапана. Отмечена тенденция к большей длине коаптации створок в группе с органическим поражением створок митрального клапана (30±7,5 мм), наименьшая длина коаптации характерна для пациентов контрольной группы (23±1,6 мм), однако различия не достигли уровня статистической значимости. При измерении хорд выявлено: в группе с митральной недостаточностью дегенеративного характера максимальную длину имела переднелатеральная хорда (31,2 мм; 21,3 мм длина заднемедиальной хорды), а у пациентов с ишемической митральной недостаточностью и в контрольной группе равномерно развиты обе хорды. **Заключение.** Методика MVQ позволяет диагностировать патологию митрального клапана и оценить количественно и качественно геометрию митрального клапана при его поражении различной этиологии, что существенно влияет на выбор тактики хирургической коррекции клапана.

Ключевые слова: митральный клапан, митральная недостаточность, чреспищеводная эхокардиография, трехмерная реконструкция митрального клапана

Для цитирования: Толстихина АА, Машина ТВ, Мрикаев ДВ, Джанкетова ВС, Громова ОИ, Голухова ЕЗ. Возможности методики Mitral Valve Quantification в кардиохирургии. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):635–43. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-635-643.

Поступила 20.10.2017;

принята к публикации 06.11.2017

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России; 107014, г. Москва, Большая Оленья ул., 8А, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России; 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135, Российская Федерация



В настоящее время в области кардиохирургии предлагается широкий спектр диагностических методов, которые способствуют оптимизации выбора тактики хирургического вмешательства. Один из таких методов Mitral Valve Quantification (MVQ) дает возможность проводить количественный и качественный анализ геометрии митрального клапана на основании данных чреспищеводной эхокардиографии [1, 2].

В развитии патологии митрального клапана, в том числе митральной недостаточности, имеют значение не только характер и выраженность поражения створок, но и особенности формы фиброзного кольца митрального клапана, оценка хорд митрального клапана, а это осуществимо лишь при детальном анализе области интереса [3, 4]. С помощью модели митрального клапана при его пролапсе, построенной по методике MVQ, можно визуализировать анатомию его створок, а также выявить пораженный сегмент и количественно оценить зону пролапса [1]. Кроме этого, при наличии митральной недостаточности можно определить, насколько выражено отверстие регургитации и степень удлинения одной или двух хорд. Методика также дает представление о форме фиброзного кольца митрального клапана, позволяет измерить диаметр фиброзного кольца как от переднебоковой стенки до заднемедиальной (комиссуральный размер), так и от задней стенки до передней (передне-задний размер) [2]. Данная информация необходима для решения вопроса о дальнейшей хирургической тактике. Благодаря модели митрального клапана, построенной с помощью MVQ, кардиохирург выбирает оптимальное для конкретного пациента оперативное вмешательство на клапане, тем самым повышая эффективность операции [2, 5, 6].

Первые данные, полученные посредством MVQ, датируются 2007 г. [7]. С тех пор метод широко применяется в кардиохирургической практике: в частности, при диагностике митральной недостаточности вследствие пролапса митрального клапана [8, 9], при дегенеративной болезни митрального клапана [10], а также при болезни Барлоу [11]. Есть целый ряд сообщений, в которых описывается опыт применения MVQ при пороках митрального клапана ревматической этиологии [5, 12], кардиомиопатиях ишемического и неишемического генеза [1, 13–15]. Встречаются также работы по использованию данной методики для оценки эффективности хирургического вмешательства на митральном клапане [2, 12].

В связи с этим целью настоящего исследования стало определение возможностей MVQ у пациентов с митральной недостаточностью различной этиологии для оптимизации выбора хирургического вмешательства на клапане и оценки адекватности коррекции патологии.

Материал и методы

В исследование вошли 30 пациентов, из них было 17 (56,7%) мужчин и 13 (43,3%) женщин. Митральная недостаточность различной этиологии была диагностирована у 24 больных; у 6 не было органической патологии митрального клапана, что позволило включить их в контрольную группу. Критериями исключения были предшествующие операции на сердце, такие как протезирование митрального клапана, реваскуляризация миокарда (шунтирование и стентирование коронарных артерий), наличие электрокардиостимулятора, острый инфаркт миокарда. Все больные наблюдались в отделении неинвазивной аритмологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России. Клиническая характеристика пациентов дана в табл. 1.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения медицинских

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, годы*	48 ± 5
Мужчины / женщины, абс. (%)	17 (56,7) / 13 (43,3)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	9 (2,7)
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, абс. (%)	
I–II	29 (97)
III	1 (3)
Фракция выброса левого желудочка, %*	56 ± 3
Выраженность митральной недостаточности, абс. (%)	
незначительная (0–1-я степень)	12 (40)
умеренная (2-я степень)	6 (20)
значительная (3-я степень)	7 (23)
тяжелая (4-я степень)	5 (17)

NYHA (New York Heart Association) – классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов

* Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD)

**Таблица 2.** Геометрия створок митрального клапана у обследуемых пациентов

Параметры геометрии створок митрального клапана, М±SD	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Значение <i>p</i>
Длина передней створки, мм	36,38±9,43	32,68±10,98	30,63±1,5	нд
Длина задней створки, мм	18,73±3,6	17,35±3,89	17,15±0,3	нд
Угол передней створки, °	30,0±15,2	38,95±8,7	29,01±18	нд
Угол задней створки, °	17,2±9,2	24,07±10,8	23,68±15,5	нд
Площадь передней створки, мм ²	1539,2±454,9	1469,9±620,3	1301,4±108,4	нд
Площадь задней створки, мм ²	1018,4±399,1	653,4±106,4	521,7±21,8	нд
Непланарный угол створок, °	133±24,9	116,98±16,22	128,35±29,67	нд
Высота тента, мм	10,7±0,2	11,9±2,1	7,78±3,17	0,005
Объем тента, мл	4,7±0,6	5,9±2,8	2,5±0,18	0,005
Высота пролапса, мм	6,4±0,9	2,1±0,4	2,4±0,18	< 0,001
Объем пролапса, мл	1,36±0,1	0,18±0,03	0,15±0,01	< 0,001
Длина коаптации, мм	30,04±7,55	27,54±4,5	23,08±1,68	нд
Угол между аортальным и митральным клапанами, °	117,48±10,7	111,85±10,5	115,3±8,19	нд

Группа 1 – пациенты с дегенеративной митральной недостаточностью, группа 2 – пациенты с ишемической митральной недостаточностью, группа 3 – контрольная; нд – различия между группами не достигли уровня статистической значимости

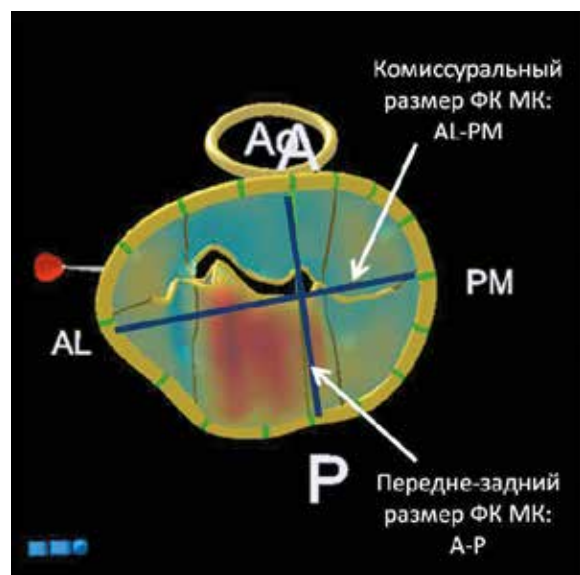


Рис. 1. Геометрическая модель митрального клапана (МК) у пациента с пролапсом сегмента P2 задней створки МК, иллюстрирующая измерение диаметров фиброзного кольца (ФК); AL (anterolateral) – переднелатеральная сторона ФК МК, PM (posteromedial) – заднемедиальная сторона ФК МК, А (anterior) – передняя створка МК, Р (posterior) – задняя створка МК, Ao – аорта

исследований (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., с изменениями от 2013 г.). До начала обследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Исследуемые были разделены на 3 группы в зависимости от этиологии митральной недостаточности. В 1-ю группу включены 15 пациентов с митральной недостаточностью органического генеза (дегенеративная митральная недостаточность). Спектр патологии был представлен миксоматозной дегенерацией митрального клапана, включая болезнь Барлоу, а также ревматическим поражением митрального клапана. В данной группе большинство пациентов имели 3- и 4-ю степень митральной недостаточности. Во 2-ю группу вошли 9 больных с ишемической митральной недостаточностью, у которых преобладала 1- и 2-я степень митральной недостаточности; тяжелая митральная недостаточность отсутствовала. Третью группу – контрольную – составили 6 больных без органической патологии митрального клапана с незначительной митральной недостаточностью.

Всем пациентам перед операцией была проведена чреспищеводная эхокардиография на ультразвуковом аппарате Philips iE33 с записью эхокардиографических снимков в режиме MVQ. Впоследствии данная информация обрабатывалась в режиме off-line, и для каждого пациента рассчитывались количественные параметры геометрии митрального клапана на основе модели, построенной с помощью MVQ.

Используя методику MVQ, были рассчитаны следующие параметры геометрии митрального клапана, изображенные на рис. 1–3:

- 1) геометрия фиброзного кольца митрального клапана:
 - ✓ комиссуральный диаметр (D AL-PM);
 - ✓ передне-задний диаметр (D А-Р);
- 2) геометрия створок митрального клапана;
- 3) угол между аортальным и митральным клапанами;
- 4) хордальный аппарат митрального клапана.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Mathematica 5.1. Изучаемые количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M±SD). Группы сравнивали по количественным признакам при нормальном распределении с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

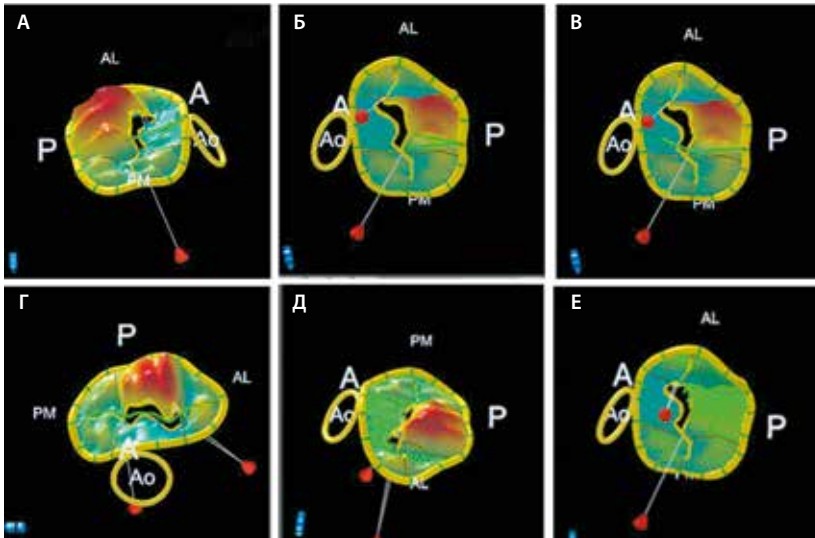


Рис. 2. Измерение основных параметров геометрии створок митрального клапана (МК) у пациента с пролапсом сегмента P2 задней створки МК (модель Mitral Valve Quantification): **А** – угол передней створки МК (выделен зеленым цветом); **Б** – угол задней створки МК (выделен зеленым цветом); **В** – непланарный угол створок, то есть угол между передне-задним расстоянием фиброзного кольца (ФК) и точкой надира (выделен зеленым цветом); **Г** – длина коаптации (выделена зеленым цветом); **Д** – объем тента, то есть часть створок, которая смещена в левый желудочек (выделен зеленым пунктиром); **Е** – объем пролапса (выделен зеленым пунктиром); * углы створок – между самой нижней точкой седла створки и плоскостью проекции клапана; AL (anterolateral) – переднелатеральная сторона ФК МК, PM (posteromedial) – заднемедиальная сторона ФК МК, A (anterior) – передняя створка МК, P (posterior) – задняя створка МК, Ao – аорта

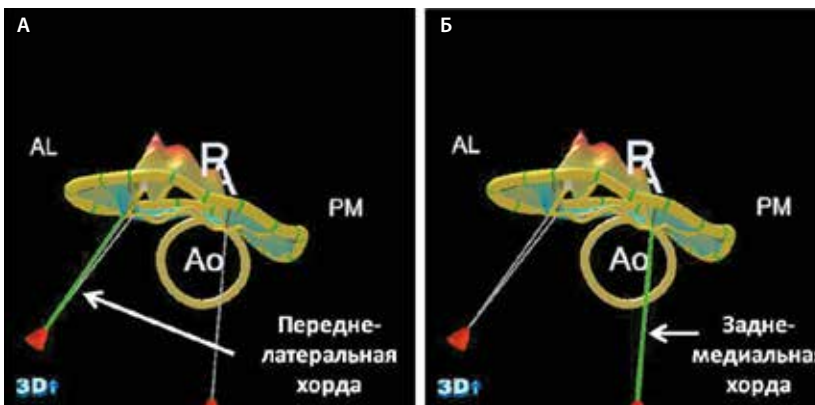


Рис. 3. Измерение хордального аппарата митрального клапана (МК) у пациента с пролапсом сегмента P2 задней створки МК (модель Mitral Valve Quantification); AL (anterolateral) – переднелатеральная сторона фиброзного кольца (ФК) МК, PM (posteromedial) – заднемедиальная сторона ФКМК, A (anterior) – передняя створка МК, P (posterior) – задняя створка МК, Ao – аорта

Результаты

При сравнении параметров геометрии фиброзного кольца митрального клапана были отмечены следующие особенности (рис. 4). Передне-задний и комиссуральный диаметры были

статистически значимо увеличены в группе с ишемической митральной недостаточностью по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что при миксоматозной дегенерации митрального клапана расширение фиброзного кольца происходит за счет увеличения комиссурального диаметра, и для него характерна вертикальная деформация. У пациентов с митральной недостаточностью ишемического генеза характер дилатации фиброзного кольца иной. Увеличение размера кольца наблюдается вследствие роста именно передне-заднего размера, наряду с этим имеет место потеря кольцом его седловидной формы, то есть фиброзное кольцо становится уплощенным.

Помимо фиброзного кольца рассматривались особенности поражения створок митрального клапана в группах пациентов. Из данных табл. 2 видно, что высота и объем тента были статистически значимо больше у пациентов с ишемической митральной недостаточностью, а минимальные их значения отмечены в контрольной группе.

У тех пациентов, у которых с помощью методики MVQ был выявлен пролапс створок, оценивались его высота и объем. Эти характеристики оказались статистически значимо больше ($p < 0,001$) при митральной недостаточности дегенеративной этиологии по сравнению с контролем.

Производилась также сравнительная оценка хордального аппарата митрального клапана (рис. 5). У пациентов 1-й группы была максимальная длина переднелатеральной хорды по сравнению с длиной заднемедиальной хорды, в группе контроля обе хорды были развиты равномерно.

Таким образом, можно заметить, что для митральной недостаточности дегенеративной этиологии характерны наличие пролапса створок митрального клапана, более длинная переднелатеральная хорда. В группе митральной недостаточности ишемического характера увеличены параметры тента створок митрального клапана.

У пациентов контрольной группы выявлены следующие закономерности:

- объем тента створок минимально выражен;
- пролапс створок меньше ($p < 0,001$) по сравнению с другими группами;
- обе хорды развиты равномерно.

Проанализировав особенности анатомии митрального клапана в группах исследования, продемонстрируем клинический случай использования методики MVQ в кардиохирургической практике.

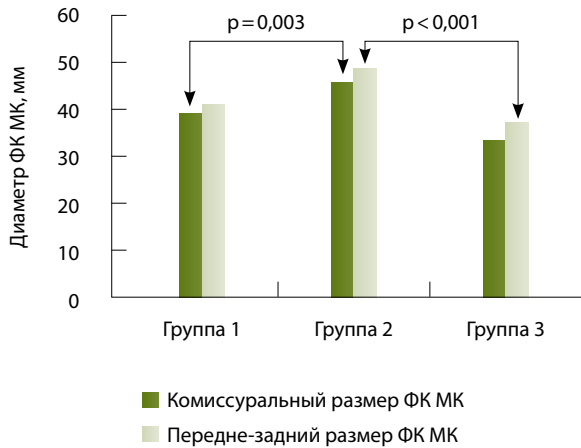


Рис. 4. Количественные параметры геометрии фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) в группах исследования; группа 1 – пациенты с дегенеративной митральной недостаточностью, группа 2 – пациенты с ишемической митральной недостаточностью, группа 3 – контрольная

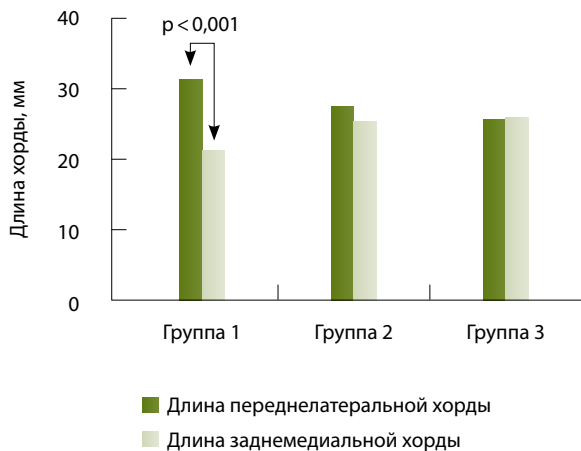


Рис. 5. Длина хорды митрального клапана в группах исследования; группа 1 – пациенты с дегенеративной митральной недостаточностью, группа 2 – пациенты с ишемической митральной недостаточностью, группа 3 – контрольная

Пациент 55 лет с диагнозом «ишемическая болезнь сердца. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Ишемическая кардиомиопатия. Митральная недостаточность 2-й степени». Пациенту выполнена операция аортокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии и ветви тупого края и пластики митрального клапана. Перед операцией и после нее была проведена чреспищеводная эхокардиография с записью эхокардиографических снимков в режиме MVQ. На рис. 6 представлены характеристики основных показателей геометрии митрального клапана и соответствующие

им трехмерные модели клапана как до операции, так и после нее. Видна положительная динамика в отношении геометрии фиброзного кольца и объема тента створок. Так, после операции уменьшились комиссуральный и передне-задний размеры фиброзного кольца (до операции – 50,2 и 49,2 мм, после операции – 36,7 и 46,2 мм соответственно), его периметр (до операции – 170,2 мм, после операции – 149,2 мм) и площадь (до операции – 1930,3 мм², после операции – 1525,5 мм²). Объем тента створок уменьшился после пластики митрального клапана (до операции – 9,7 мл, после операции – 8,1 мл). Выраженность митральной недостаточности также достигла минимальной степени.

Обсуждение

В настоящее время ни в зарубежных, ни в отечественных кардиохирургических клиниках не принято единого алгоритма исследования пациентов с митральной недостаточностью различного генеза, позволяющего рекомендовать конкретный вид хирургического вмешательства при этой патологии [1]. Ряд зарубежных авторов предпочитают трансторакальную эхокардиографию [16]. Наряду с рутинной эхокардиографией в диагностике митральной патологии применяется чреспищеводная эхокардиография, причем в конкретных ситуациях [17, 18]. Согласно европейским и американским рекомендациям [19, 20], ее следует использовать, прежде всего, если с помощью трансторакального доступа получено недостаточно информации или если патология митрального клапана носит комплексный характер.

Чреспищеводная эхокардиография определяет показания к протезированию митрального клапана, а также оптимизирует хирургический подход к реконструктивным вмешательствам на клапане [2]. Эта информация становится все более доступной для кардиохирургов благодаря внедрению в клиническую практику такого метода чреспищеводной эхокардиографии, как анализ геометрии митрального клапана (MVQ). Метод позволяет не только получить «хирургический вид» клапана, но и посмотреть весь митральный комплекс со стороны левого желудочка, оценивая взаимоотношения самого клапана, хорд, папиллярных мышц и стенок левого желудочка [1].

В нашем исследовании показано, что при миксоматозной дегенерации митрального клапана расширение фиброзного кольца происходит за счет увеличения комиссурального диаметра, и для него характерна вертикальная

деформация. Наряду с этим, как утверждают W. Tsang и R.M. Lang [21], предикторами худшего прогноза в отношении клапансохраняющей операции на митральном клапане при его дегенеративном поражении выступают высота пролапса и площадь передней створки митрального клапана – независимо от степени митральной недостаточности. В нашем исследовании у пациентов с миксоматозной дегенерацией митрального клапана площадь его передней створки составила 718,2 мм², высота пролапса – 4,7 мм. Ни одному пациенту из этой группы не была выполнена пластика митрального клапана.

С неудачной клапансохраняющей операцией на митральном клапане при его дегенеративном поражении D.A. Sidebotham и соавт. [12] ассоциируют следующие параметры: площадь тента створок > 160 мм² и диаметр фиброзного кольца митрального клапана > 37 мм. Что касается выбора размера кольца при аннулопластике на митральном клапане, авторы постулируют ведущую роль именно длины передней створки клапана. Однако A. Calleja и соавт. [22] установили, что успех аннулопластики зависит от длины и площади задней створки митрального клапана.

Вопросу кальцификации фиброзного кольца митрального клапана посвящено не так много работ. A. Drășutiené и соавт. [17] показали, что локальные кальцификаты в области фиброзного кольца митрального клапана не приводят к его дисфункции. Вместе с тем отложения кальция вокруг всего кольца могут привести к функциональному митральному стенозу со снижением движения обеих створок клапана в отсутствие их сращения. Именно поэтому при обширной кальцификации фиброзного кольца митрального клапана так важно, по мнению авторов, проводить чреспищеводную эхокардиографию в режиме реального времени.

Мы в своем исследовании установили, что при ишемической митральной недостаточности увеличение размера кольца наблюдается вследствие роста передне-заднего размера, и имеет место потеря кольцом его седловидной формы, то есть фиброзное кольцо становится уплощенным. Аналогичные результаты получены в работе K. Golba и соавт. [14]. Они также выявили следующие диагностически значимые показатели при митральной регургитации ишемического генеза умеренно-тяжелой степени: площадь фиброзного кольца клапана 12 см², углы передней и задней створок 38 и 54° соответственно, площадь тента створок 2,4 мм² [14].

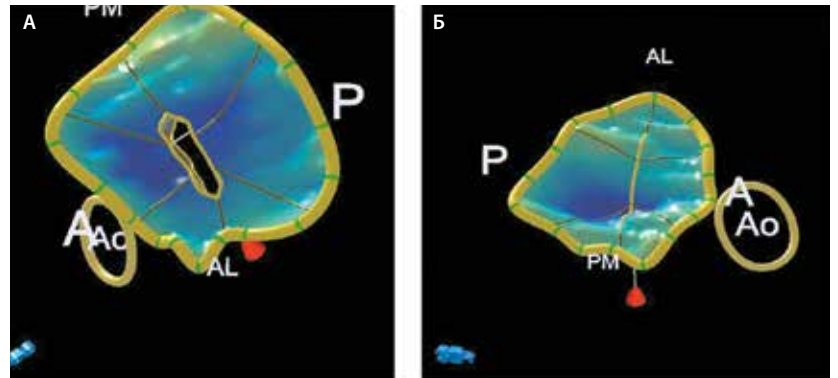


Рис. 6. Геометрические модели митрального клапана (МК) пациента 55 лет с ишемической митральной недостаточностью до и после операции аортокоронарного шунтирования и реконструктивного вмешательства: **А** – до реконструктивного вмешательства. Клапан уплощен и дилатирован (комиссуральный размер фиброзного кольца (ФК) МК 50,2 мм; передне-задний размер ФК МК 49,2 мм; периметр ФК МК 170,2 мм; площадь ФК МК 1930,3 мм²; объем тента створок МК 9,7 мл); **Б** – после аортокоронарного шунтирования и реконструктивного вмешательства (комиссуральный размер ФК МК 36,7 мм; передне-задний размер ФК МК 46,2 мм; периметр ФК МК 149,2 мм; площадь ФК МК 1525,5 мм²; объем тента створок МК 8,1 мл); AL (anterolateral) – переднелатеральная сторона ФК МК, PM (posteromedial) – заднемедиальная сторона ФК МК, A (anterior) – передняя створка МК, P (posterior) – задняя створка МК, Ao – аорта

D.M. Dudzinski и J. Hung утверждают [13], что помимо дилатации фиброзного кольца митрального клапана немаловажную роль в развитии митральной недостаточности ишемического генеза играет смещение обеих папиллярных мышц в область левого желудочка, особенно переднелатеральной папиллярной мышцы в нижне-заднем направлении.

Чреспищеводная эхокардиография с методикой MVQ не только помогает выявить особенности геометрии аппарата митрального клапана при различной его патологии, но и предоставляет кардиохирургу информацию, позволяющую скорректировать подход к клапансохраняющей операции [2]. Геометрия анатомических структур митрального клапана отображается при применении MVQ как качественно, так и количественно. К одному из существенных преимуществ метода следует отнести быстроту результата – время обработки полученной информации составляет в среднем 15 минут. Помимо этого, если пациенту производится пластика митрального клапана, с помощью метода MVQ можно оценить эффективность выполненной операции [2].

Как отмечают P. Biaggi и соавт. [5], MVQ обеспечивает новый взгляд на проблематику патофизиологии митрального клапана, метод может быть полезным в оптимизации пластической коррекции и повышении ее качества. M. Garbi



и М. J. Monaghan [10] также считают, что MVQ вносит ясность в комплексную оценку аппарата митрального клапана, даже если используется лишь сегментарный анализ, подчеркивая при этом быстроту получения результатов обследования. И отечественной кардиохирургической практикой подтверждено: применение интраоперационной 3D-эхокардиографии в режиме реального времени и построение трехмерной модели митрального клапана с использованием методики MVQ дают возможность определить характерные изменения анатомии и геометрии клапана в зависимости от генеза митральной недостаточности, выбрать оптимальную тактику и объем хирургического лечения для каждого

пациента в условиях операционной и провести оценку эффективности вмешательства [2].

Заключение

Методика MVQ дает возможность выявить особенности анатомии митрального клапана у конкретного пациента, основываясь на количественном и качественном анализе его геометрии, для определения тактики хирургического вмешательства на клапане (пластика или протезирование) и оценки адекватности произведенной коррекции порока клапана. Как нам представляется, применение методики MVQ позволит в дальнейшем расширить ее возможности с целью эффективного лечения пациентов кардиохирургического профиля. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Голухова ЕЗ, Машина ТВ, Какучая ТТ, Бакулева АА. Первый опыт применения в России методики Mitral Valve Quantification в кардиохирургической практике. Креативная кардиология. 2010;(1):61–7.
2. Голухова ЕЗ, Машина ТВ, Джанкетова ВС, Шамсиев ГА, Мрикаев ДВ, Бокерия ЛА. Определение показаний к реконструктивным вмешательствам на митральном клапане и оценка их эффективности с помощью интраоперационной трехмерной чреспищеводной эхокардиографии. Креативная кардиология. 2016;(1):69–83.
3. Lee AP, Fang F, Jin CN, Kam KK, Tsui GK, Wong KK, Looi JL, Wong RH, Wan S, Sun JP, Underwood MJ, Yu CM. Quantification of mitral valve morphology with three-dimensional echocardiography – can measurement lead to better management? Circ J. 2014;78(5):1029–37. doi: 10.1253/circj. CJ-14-0373.
4. van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Regeer MV, Palmen M, Schalij MJ, Klautz RJ, Bax JJ, Ajmone Marsan N, Delgado V. Three-dimensional assessment of mitral valve annulus dynamics and impact on quantification of mitral regurgitation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017. doi: 10.1093/ehjci/jex001.
5. Biaggi P, Felix C, Gruner C, Herzog BA, Hohlfeld S, Gaemperli O, Stähli BE, Paul M, Held L, Tanner FC, Grünenfelder J, Corti R, Bettex D. Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: comparison of different echocardiographic methods. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(6):1032–40. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000620.
6. Poelaert JI, Bouchez S. Perioperative echocardiographic assessment of mitral valve regurgitation: a comprehensive review. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50(5):801–12. doi: 10.1093/ejcts/ezw196.
7. Бокерия ЛА, Голухова ЕЗ, ред. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011. 1711 с.
8. Biaggi P, Jędrzkiewicz S, Gruner C, Meineri M, Karski J, Vegas A, Tanner FC, Rakowski H, Ivanov J, David TE, Woo A. Quantification of mitral valve anatomy by three-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve prolapse predicts surgical anatomy and the complexity of mitral valve repair. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25(7):758–65. doi: 10.1016/j.echo.2012.03.010.
9. Gripari P, Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Pepi M. Three-dimensional echocardiography: advancements in qualitative and quantitative analyses of mitral valve morphology in mitral valve prolapse. J Cardiovasc Echogr. 2014;24(1): 1–9. doi: 10.4103/2211-4122.131985.
10. Garbi M, Monaghan MJ. Quantitative mitral valve anatomy and pathology. Echo Res Pract. 2015;2(3):R63–72. doi: 10.1530/ERP-15-0008.
11. Голухова ЕЗ, Бакулева АА, Машина ТВ, Мрикаев ДВ, Какучая ТТ. Болезнь Барлоу: литературная справка и клиническое наблюдение. Креативная кардиология. 2009;(2):131–5.
12. Sidebotham DA, Allen SJ, Gerber IL, Fayers T. Intraoperative transesophageal echocardiography for surgical repair of mitral regurgitation. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(4): 345–66. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.005.
13. Dudzinski DM, Hung J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. Cardiovasc Ultrasound. 2014;12:46. doi: 10.1186/1476-7120-12-46.
14. Golba K, Mokrzycki K, Drozd J, Cherniavsky A, Wrobel K, Roberts BJ, Haddad H, Maurer G, Yii M, Asch FM, Handschumacher MD, Holly TA, Przybylski R, Kron I, Schaff H, Aston S, Horton J, Lee KL, Velazquez EJ, Grayburn PA; STICH TEE Substudy Investigators. Mechanisms of functional mitral regurgitation in ischemic cardiomyopathy determined by transesophageal echocardiography (from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial). Am J Cardiol. 2013;112(11):1812–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.047.
15. Naser N, Dzubur A, Kusljagic Z, Kovacevic K, Kulic M, Sokolovic S, Terzic I, Haxhibeqiri-Karabdic I, Hondo Z, Brdzanovic S, Miseljac S. Echocardiographic assessment of ischaemic mitral regurgitation, mechanism, severity, impact on treatment strategy and long term outcome. Acta Inform Med. 2016;24(3):172–7. doi: 10.5455/aim.2016.24.172-177.
16. Quader N, Rigolin VH. Two and three dimensional echocardiography for preoperative assessment of mitral valve regurgitation. Cardiovasc Ultrasound. 2014;12:42. doi: 10.1186/1476-7120-12-42.
17. Drašutienė A, Aidietienė S, Zakarkaitė D. The role of real time three-dimensional transoesophageal echocardiography in acquired mitral valve disease. Seminars in Cardiovascular Medicine. 2015;21(2):16–26. doi: 10.2478/semcard-2015-0003.
18. Hossien A, Nithiarasu P, Cheriex E, Maessen J, Sardari Nia P, Ashraf S. A multidimensional



- dynamic quantification tool for the mitral valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(4):481–7. doi: 10.1093/icvts/ivv187.
19. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611–44. doi: 10.1093/ehjci/jet105.
20. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303–71. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007.
21. Tsang W, Lang RM. Three-dimensional echocardiography is essential for intraoperative assessment of mitral regurgitation. *Circulation.* 2013;128(6):643–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120501.
22. Calleja A, Poulin F, Woo A, Meineri M, Jedrzkiewicz S, Vannan MA, Rakowski H, David T, Tsang W, Thavendiranathan P. Quantitative modeling of the mitral valve by three-dimensional transesophageal echocardiography in patients undergoing mitral valve repair: correlation with intraoperative surgical technique. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(9):1083–92. doi: 10.1016/j.echo.2015.04.019.
- ## References
1. Golukhova EZ, Mashina TV, Kakuchaya TT, Bakuleva AA. The first experience in the use of Russian Mitral Valve Quantification techniques in cardiac surgery. *Creative Cardiology.* 2010;(1):61–7. Russian.
2. Golukhova EZ, Mashina TV, Dzhanketova VS, Shamsiev GA, Mrikaev DV, Bockeria LA. Three-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve reconstruction: the role and effectiveness HTML. *Creative Cardiology.* 2016;(1):69–83. Russian.
3. Lee AP, Fang F, Jin CN, Kam KK, Tsui GK, Wong KK, Looi JL, Wong RH, Wan S, Sun JP, Underwood MJ, Yu CM. Quantification of mitral valve morphology with three-dimensional echocardiography – can measurement lead to better management? *Circ J.* 2014;78(5):1029–37. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0373.
4. van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Regeer MV, Palmen M, Schalij MJ, Klautz RJ, Bax JJ, Ajmone Marsan N, Delgado V. Three-dimensional assessment of mitral valve annulus dynamics and impact on quantification of mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017. doi: 10.1093/ehjci/jex001.
5. Biaggi P, Felix C, Gruner C, Herzog BA, Hohlfeld S, Gaemperli O, Stähli BE, Paul M, Held L, Tanner FC, Grünenfelder J, Corti R, Bettex D. Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: comparison of different echocardiographic methods. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1032–40. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000620.
6. Poelaert JI, Bouchez S. Perioperative echocardiographic assessment of mitral valve regurgitation: a comprehensive review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):801–12. doi: 10.1093/ejcts/ezw196.
7. Bokeriya LA, Golukhova EZ, editors. *Clinical cardiology: diagnosis and treatment.* Moscow: Izdatel'stvo NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN; 2011.1711 p. Russian.
8. Biaggi P, Jedrzkiewicz S, Gruner C, Meineri M, Karski J, Vegas A, Tanner FC, Rakowski H, Ivanov J, David TE, Woo A. Quantification of mitral valve anatomy by three-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve prolapse predicts surgical anatomy and the complexity of mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(7):758–65. doi: 10.1016/j.echo.2012.03.010.
9. Gripari P, Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Pepi M. Three-dimensional echocardiography: advancements in qualitative and quantitative analyses of mitral valve morphology in mitral valve prolapse. *J Cardiovasc Echogr.* 2014;24(1): 1–9. doi: 10.4103/2211-4122.131985.
10. Garbi M, Monaghan MJ. Quantitative mitral valve anatomy and pathology. *Echo Res Pract.* 2015;2(3):R63–72. doi: 10.1530/ERP-15-0008.
11. Golukhova EZ, Bakuleva AA, Mashina TV, Mrikaev DV, Kakuchaya TT. Barlow's mitral valve disease: literary review and clinical observation. *Creative Cardiology.* 2009;(2):131–5. Russian.
12. Sidebotham DA, Allen SJ, Gerber IL, Fayers T. Intraoperative transesophageal echocardiography for surgical repair of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(4): 345–66. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.005.
13. Dudzinski DM, Hung J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:46. doi: 10.1186/1476-7120-12-46.
14. Golba K, Mokrzycki K, Drodz J, Cherniavsky A, Wrobel K, Roberts BJ, Haddad H, Maurer G, Yii M, Asch FM, Handschumacher MD, Holly TA, Przybylski R, Kron I, Schaff H, Aston S, Horton J, Lee KL, Velazquez EJ, Grayburn PA; STICH TEE Substudy Investigators. Mechanisms of functional mitral regurgitation in ischemic cardiomyopathy determined by transesophageal echocardiography (from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial). *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1812–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.047.
15. Naser N, Dzibur A, Kusljagic Z, Kovacevic K, Kulic M, Sokolovic S, Terzic I, Haxhibeqiri-Karabdic I, Hondo Z, Brdzanovic S, Miseljic S. Echocardiographic Assessment of Ischaemic Mitral Regurgitation, Mechanism, Severity, Impact on Treatment Strategy and Long Term Outcome. *Acta Inform Med.* 2016;24(3):172–7. doi: 10.5455/aim.2016.24.172-177.
16. Quader N, Rigolin VH. Two and three dimensional echocardiography for pre-operative assessment of mitral valve regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:42. doi: 10.1186/1476-7120-12-42.
17. Drašutienė A, Aidietienė S, Zakarkaitė D. The role of real time three-dimensional transoesophageal echocardiography in acquired mitral valve disease. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2015;21(2):16–26. doi: 10.2478/semcard-2015-0003.
18. Hossien A, Nithiarasu P, Cheriex E, Maessen J, Sardari Nia P, Ashraf S. A multidimensional dynamic quantification tool for the mitral valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(4): 481–7. doi: 10.1093/icvts/ivv187.
19. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611–44. doi: 10.1093/ehjci/jet105.



20. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Non-invasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovas-

cular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303–71. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007.

21. Tsang W, Lang RM. Three-dimensional echocardiography is essential for intraoperative assessment of mitral regurgitation. *Circulation.* 2013;128(6):643–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120501.

22. Calleja A, Poulin F, Woo A, Meineri M, Jedrzykiewicz S, Vannan MA, Rakowski H, David T, Tsang W, Thavendiranathan P. Quantitative modeling of the mitral valve by three-dimensional transesophageal echocardiography in patients undergoing mitral valve repair: correlation with intraoperative surgical technique. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(9):1083–92. doi: 10.1016/j.echo.2015.04.019.

The potential of mitral valve quantification in cardiovascular surgery

Tolstikhina A.A.¹ • Mashina T.V.² • Mrikaev D.V.² • Dzhanketova V.S.² • Gromova O.I.² • Golukhova E.Z.²

Objective: To identify specifics of mitral valve anatomy in patients with mitral insufficiency of various origin using the Mitral Valve Quantification (MVQ) technique for an optimal choice of mitral valve repair strategy. **Materials and methods:** The study included 30 patients (17 male and 13 female) with organic or functional mitral regurgitation of various grades (mean age, 48±5 years). The patients were categorized into three groups depending on the etiology of mitral insufficiency. The first group included 15 patients with degenerative mitral valve regurgitation, the second one included 9 patients with ischemic mitral regurgitation, and the third one was a control group with 6 patients with minimal mitral regurgitation and no structural heart abnormalities. A geometrical model of the mitral valve was developed by the MVQ technique with a Philips iE33 ultrasound machine. In all patients, we assessed the geometrical parameters of the mitral annulus, the type of leaflet defects and chordal apparatus of the mitral valve, leaflet coaptation length, and the angle between the aortic and mitral valves. **Results:** The following patterns were found at comparison of the geometrical parameters of the fibrous mitral annulus. Compared to other groups, the patients with ischemic mitral regurgitation had higher antero-posterior diameter and commissural diameters (48.7 and 45.7 mm, respectively; $p < 0.05$). They also had higher values of the tenting height and tenting volume, i.e., the mitral coaptation depth (11.9±2.1 mm and 5.9±2.8 mL, respectively; $p < 0.05$). The prevalence of mitral valve prolapse was higher in the patients with degenerative mitral regurgitation (prolapse

height, 6.4±0.9 mm, prolapse volume, 1.3±0.1 mL; $p < 0.001$). The leaflet coaptation length tended to be higher in the patients with organic lesions of the mitral valve (30±7.5 mm), while the shortest coaptation length was typical for the control group (23±1.6 mm); however, the difference was not statistically significant. The results of the mitral valve chordae tendinea measurements demonstrated that the anterolateral chord was the longest one (31.2 mm versus 21.3 mm of the postero-medial chord) in the group with degenerative mitral valve abnormalities; whereas in those with the ischemic mitral insufficiency and in the control group both chords had similar length. **Conclusion:** The MVQ allows for diagnosis of the mitral valve abnormalities and makes it possible to perform quantitative and qualitative assessment of the mitral valve geometry in patients with the valve abnormalities of various origins, which may significantly contribute to the choice of mitral valve repair strategy.

Key words: mitral valve, mitral regurgitation, trans-esophageal echocardiography, 3D mitral valve quantification

For citation: Tolstikhina AA, Mashina TV, Mrikaev DV, Dzhanketova VS, Gromova OI, Golukhova EZ. The potential of mitral valve quantification in cardiovascular surgery. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):635–43. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-635-643.

Received 20 October 2017;
accepted 6 November 2017

Tolstikhina Aleksandra A. – MD, PhD, Functional Diagnostic Physician, Department of Functional Diagnostics¹

✉ 25–4–989 Ramenki ul., Moscow, 119607, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 704 54 50.
E-mail: alexsasha2000@mail.ru

Mashina Tat'yana V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Specialist in Ultrasound Diagnostics, Department of Radiology²

Mrikaev David V. – MD, PhD, Cardiologist, Research Fellow, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Management of Comorbid Disorders²

Dzhanketova Violeta S. – MD, PhD, Cardiologist, Research Fellow, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Management of Comorbid Disorders²

Gromova Olga I. – MD, PhD, Cardiologist, Research Fellow, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Management of Comorbid Disorders²

Golukhova Elena Z. – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Management of Comorbid Disorders²

¹P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital; 8a Bol'shaya Olen'ya ul., Moscow, 107014, Russian Federation

²A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 135 Rublevskoe shosse, Moscow, 121552, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare no competing interests related to this work, its topic, subject and content.



Экстракорпоральная фотохимиотерапия и метотрексат в лечении атипичного красного плоского лишая полости рта

Молочков А.В.¹ • Молочкова Ю.В.¹ • Кильдюшевский А.В.¹ • Глазков А.А.¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹

Молочкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 554 25 44.

E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Кильдюшевский Александр

Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Глазков Алексей Андреевич – мл. науч. сотр., отдел планирования, координации и внедрения научных исследований¹

Актуальность. В лечении атипичного красного плоского лишая (КПЛ) полости рта ряд авторов применяли метотрексат, отмечая при этом его хорошую переносимость. Сообщалось также о высокой эффективности у таких больных экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ), однако отдаленные результаты применения метотрексата и ЭФХТ, а также их комплексного использования при атипичном КПЛ отсутствуют. **Цель** – изучить клиническую эффективность и отдаленные результаты комбинации рутинной терапии с курсом ЭФХТ и однократной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг у больных с атипичным КПЛ полости рта и кожи. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с активным контролем. Восемнадцать пациентов с различными формами атипичного КПЛ полости рта (гипертрофическая, эрозивно-язвенная, экссудативно-гиперемическая формы) и кожи (гипертрофическая, пигментная, атрофическая и фолликулярная формы) получали комплексное лечение с применением рутинной терапии (хлорохин, доксициклин, витамин В₆, аппликации кортикостероидных мазей), ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг. Для проведения ЭФХТ за 2 часа до процедуры пациент принимал 8-метоксипсорален, на клеточном сепараторе выделяли мононуклеарные клетки, которые подвергались длинноволновому ультрафиолетовому облучению ($\lambda = 320\text{--}400$ нм), после чего моноцитарная масса реинфузировалась пациенту. Курс лечения составлял 4 процедуры, проводимые через день. Инъекция метотрексата проводилась в середине курса ЭФХТ. Клиническая эффективность оценивалась с использованием шкалы активности кожного процесса Thongprasom и визуальной

аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки боли у пациентов с поражением полости рта. **Результаты.** Лечение переносилось удовлетворительно, не сопровождалось развитием иммунных нарушений, обусловленных применением метотрексата. Через месяц после 4-го сеанса ЭФХТ средний показатель по шкале Thongprasom снизился с 5 до $2,2 \pm 1,2$ балла ($p < 0,001$). Через 24 недели после лечения 15 (83,2%) пациентов не испытывали боли (0 баллов по ВАШ). Клинический эффект сопровождался существенным снижением корреляции CD3⁺CD8⁺ с CD38⁺ ($r = 0,47$; $p > 0,05$). При изучении результатов в сроки от 1 до 3 лет (в среднем $2,25 \pm 0,96$ года) в течение года рецидив отсутствовал у 13 (72,2%) пациентов, в течение 3 лет – у 7 (38,9%). **Заключение.** Полученные результаты позволяют считать метод комплексной терапии с применением ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции метотрексата в дозе 10 мг альтернативой в терапевтическом подходе к рефрактерным поражениям КПЛ полости рта.

Ключевые слова: атипичный красный плоский лишай, красный плоский лишай полости рта, эрозивный красный плоский лишай, метотрексат, экстракорпоральная фотохимиотерапия

Для цитирования: Молочков АВ, Молочкова ЮВ, Кильдюшевский АВ, Глазков АА. Экстракорпоральная фотохимиотерапия и метотрексат в лечении атипичного красного плоского лишая полости рта. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):644–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-644-651.

Поступила 28.09.2017;
принята к публикации 26.10.2017

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Красный плоский лишай (КПЛ) полости рта – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта, поражающее 1–2% населения, чаще женщин в возрасте от 40 до 65 лет [1, 2]. Выделяют его атрофическую, буллезную, эрозивную, папулезную, пигментную, бляшечную и сетчатую формы [3]. Последняя встречается наиболее часто и признана типичной, клинически проявляется бессимптомной сеткой белого цвета. К атипичным формам КПЛ полости рта относится следующая по частоте – эрозивная, сопровождающаяся значительной болью и дискомфортом и характеризующаяся достоверно высоким (0,5–2%) злокачественным потенциалом [4–7]. Она плохо поддается лечению местными и системными кортикостероидами, местными ингибиторами кальциневрина, ретиноидами и иммуносупрессантами [8]. Терапия этими препаратами обычно не позволяет достичь полной, продолжительной ремиссии и часто сопровождается побочными эффектами [9]. Более обнадеживающие результаты при эрозивной форме КПЛ полости рта дает метотрексат [10]. Этот антагонист фолиевой кислоты с широким спектром противовоспалительного и иммуносупрессивного действий обеспечивает снижение клеточной пролиферации, повышение клеточного апоптоза, изменение в экспрессии молекул клеточной адгезии, оказывает влияние на продукцию цитокинов и, что особенно значимо, повышает уровень важного противовоспалительного агента – эндогенного аденозина [11, 12].

Метотрексат используется преимущественно при кожном [13] и вульвовагинальном КПЛ [14]. Однако ряд авторов с успехом применили его при КПЛ полости рта. Так, D.C. Torti и соавт. применяли метотрексат внутрь по 2,5–12,5 мг в неделю при тяжелых агрессивных формах орального КПЛ [9], переносимость препарата была хорошая [13].

Сообщалось также о высокой эффективности при эрозивном КПЛ полости рта использования экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) как в составе комплексной терапии, так и в качестве монотерапии [15–20].

Метод ЭФХТ основан на реинфузии мононуклеарных клеток, выделенных путем афереза после экспозиции 8-метоксипсоралена и воздействия ультрафиолетовых лучей спектра А. Механизм, объясняющий эффективность ее применения, еще недостаточно доказан, но высказывается мнение, что он может приводить к снижению субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови. Использование же ЭФХТ при

КПЛ было обосновано его эффективностью при реакции «трансплантат против хозяина», имеющей клиническое и патофизиологическое сходство с КПЛ. На протяжении довольно долгого времени применения метод оказался относительно безопасным в лечении лимфопролиферативных и аутоиммунных (пузырчатка, склеродермия и др.) заболеваний [21].

Между тем полный и длительный клинический эффект ЭФХТ при КПЛ полости рта наблюдался редко. Так, по данным A.D. Guyot и соавт., он отмечался в 1 из 8 случаев, G. Kante и соавт. – в 1 из 4 случаев. A. Zingoni и соавт. для получения положительного клинического эффекта при тяжелом, резистентном КПЛ полости рта потребовалось 16 курсов ЭФХТ, проводимых по 2 дня каждые 3 недели в течение 8 месяцев [20].

Исходя из этого целью нашего исследования было изучить клиническую эффективность и отдаленные результаты комбинации рутинной терапии с курсом ЭФХТ и однократной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг у больных с атипичным КПЛ полости рта и кожи.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с активным контролем. Нами использовалась комбинация рутинной терапии (хлорохин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки, доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки, витамин В₆ внутримышечно по 1 мл ежедневно, аппликации кортикостероидных мазей) с курсом ЭФХТ (4 сеанса через день) и однократной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг (проводимой в середине курса ЭФХТ) в лечении 18 больных атипичным КПЛ. Проведение исследования было одобрено на заседании этического комитета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 17.11.2016).

Среди 18 больных было 9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 23 до 66 лет (в среднем $46,56 \pm 12,68$ года). Семь человек страдали гипертрофическим, 6 – пигментным, 4 – атрофическим и 1 – фолликулярным КПЛ. В каждом случае кожный процесс ассоциировался с поражением слизистой оболочки полости рта (гипертрофическая форма отмечена у 8, эрозивно-язвенная – у 5, экссудативно-гиперемическая – у 5 пациентов); слизистые оболочки половых органов были поражены в 10 наблюдениях (в 3 случаях имели эрозивный, а в 7 – сетчатый характер).

Все пациенты поддерживали гигиену рта, при необходимости им проводилась санация полости рта и осуществлялся контроль за зубными пломбами и протезами.

Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 30 лет (медиана 12 месяцев). В 5 случаях длительность заболевания не превышала 1 года, в 7 она составляла от 1 до 3 лет, в том числе в 6 случаях процесс носил затяжной (от 7 до 30 лет), в 9 – рецидивирующий характер.

Пятнадцать пациентов лечились без эффекта ранее, из них 8 – системными кортикостероидными гормонами. Пациенты этой группы имели высокую частоту сопутствующей соматической патологии, включая язвенную болезнь желудка (4 случая), аутоиммунный тиреодит (5), сахарный диабет (4), гинекологические заболевания (7), пиелонефрит (2), висцеральную онкологическую патологию (2).

Изучение иммунного статуса у пациентов проводилось до и через 7–10 дней после ЭФХТ. Экспрессия антигенов на лимфоцитах определялась методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACSCanto (Becton Dickinson, США) с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов, маркеров активации и адгезии CD3, CD4, CD8, CD16, CD11b, HLA-DR, CD25.

Что касается методики ЭФХТ, выделение моноклеарных клеток проводилось с помощью клеточного сепаратора НАЕМОНЕТИС MCS+ (США) по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделялось около 50 мл концентрата моноклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточная суспензия подвергалась ультрафиолетовому воздействию на аппарате ультрафиолетового облучения крови «Юлия» при длине волны 380–420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовался отечественный препарат Аммифурин (8-метоксипсорален) в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал внутрь за 2 часа до процедуры. После воздействия ультрафиолетовым облучением клеточная суспензия реинфузировалась в течение 30 минут [21]. Процедура проводилась через 1–2 дня, курс лечения включал 4 процедуры.

При опросе у больных зарегистрированы жалобы на дискомфорт со стороны полости рта (ощущение жжения, боли, неприятный вкус во рту, изменение формы, цвета слизистой оболочки, отмечалась связь возникновения жалоб с приемом пищи, разговором и сном).

Выраженность поражений в полости рта оценивалась по шкале Thongprasom. Согласно

шкале «А» отсутствие элемента на слизистой оболочке приравнивалось к «0» баллов, наличие белой сетки без эритемы – к «1» баллу, белой сетки с участками атрофии менее 1 см² – к «2» баллам, белой сетки с участками атрофии более 1 см² – к «3» баллам, белой сетки с эрозивными участками менее 1 см² – к «4» баллам, белой сетки с эрозивным участком более 1 см² или изъязвлением – к «5» баллам. По шкале «Б» нормальная слизистая оболочка квалифицировалась как «1-я степень», бессимптомные сетчатые элементы – как «2-я степень», частичное улучшение – как «3-я степень», отсутствие улучшения – как «4-я степень», ухудшение – как «5-я степень» [22].

Субъективные ощущения пациента оценивались с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), отображенной в виде прямой горизонтальной или вертикальной полосы длиной 10 см. Пациент делал на полосе отметку, соответствующую субъективной интенсивности боли, испытываемой в момент проведения исследования. Расстояние между начальной точкой линии и отмеченным пациентом значением измеряли в сантиметрах и округляли до целого. Один сантиметр полосы соответствовал 1 баллу. После того как пациент отмечал на шкале значение, равное интенсивности боли, линейку переворачивали и оценивали полученный результат. Значение «0» на шкале означало отсутствие боли, а максимальное значение, равное 10, – мучительную и интенсивную боль.

Удовлетворенность пациента лечением оценивали следующим образом: «очень удовлетворен», «удовлетворен в чем-то», «не удовлетворен».

При статистическом анализе для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$), если распределение переменной отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для анализа взаимосвязи двух количественных переменных проводили анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (с расчетом статистической значимости различий коэффициентов между группами). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни (при распределении переменных, отличном от нормального). Динамические изменения переменных внутри групп анализировали с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок или критерия Вилкоксона. Статистически значимым признавали уровень



$p < 0,05$. Анализ проводился с использованием программы Statistica 13.2 (Dell inc., США).

Результаты

Как видно из табл. 1 и 2, у больных до лечения отмечалось статистически значимое увеличение количества $CD3^+CD8^+$ клеток ($0,54 \pm 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$), по сравнению с показателями здоровых доноров ($0,32 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$). Цитолитические лимфоциты $CD3^+CD8^+$ в этой группе также характеризовались высокой активностью, о чем свидетельствовала высокая степень их корреляции с молекулой CD38 ($r = 0,51$; $p < 0,05$), и возможностью к транс-эндотелиальному перемещению, на что указывала корреляционная зависимость с CD11b ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Корреляционная зависимость этих цитолитических клеток с молекулой межклеточной адгезии CD50 ($r = 0,68$; $p < 0,05$) говорила о возможности этих клеток осуществлять взаимодействие со своим лигандом CD54 на кератиноцитах, индуцируя в них процессы апоптоза.

Количество естественных киллерных клеток CD16 в этой группе составляло $0,25 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$, что не отличалось от показателей здоровых доноров ($0,24 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$) (табл. 3). Естественные киллерные клетки у данных пациентов не имели повышенной патологической активности

Таблица 1. Корреляция молекулярной активности и адгезии на $CD3^+CD8^+$ лимфоцитах у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых ($n = 18$) до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателя, $10^9/\text{л}$	Коэффициент корреляции Спирмена (r)
CD38	0,97 [0,77; 1,17]	0,51*
CD11b	0,53 [0,42; 0,66]	0,68*
CD50	1,79 [1,49; 2,06]	0,68*
CD95	1,04 [0,87; 1,22]	0,57*

* $p < 0,05$

и повышенного уровня межклеточного взаимодействия, тем не менее возможности для транс-эндотелиальной миграции этих клеток сохранялись, о чем свидетельствовал статистически значимый коэффициент корреляции CD16⁺ и CD11b ($r = 0,49$; $p < 0,05$) (табл. 4).

Выраженность иммунных нарушений в группе больных, по-видимому, была связана с процессом истощения и блокирования активационных механизмов, необходимых для купирования воспалительного процесса в условиях более длительного, нередко рецидивирующего течения КПЛ полости рта и большей частоты тяжелых сопутствующих заболеваний у этих пациентов.

Таблица 2. Иммунологические показатели больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых до лечения в сравнении с контролем

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Здоровые доноры ($n = 20$)		Больные до лечения ($n = 18$)		p между пациентами и здоровыми донорами	
	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$
CD3	62,5 [62; 63,6]	0,77 [0,67; 0,83]	74,45 [61,7; 77,60]	1,3 [1,11; 1,69]	0,055	0,000
CD4	37,19 \pm 1,22	0,45 [0,39; 0,5]	36,49 \pm 9,04	0,64 [0,53; 0,89]	0,763	0,001
CD8	25,54 \pm 0,83	0,32 [0,27; 0,35]	28,34 \pm 8,17	0,54 [0,45; 0,59]	0,184	0,000
CD20	7,25 [6,95; 7,45]	0,09 [0,08; 0,1]	5,15 [3,6; 6,5]	0,1 [0,07; 0,13]	0,003	0,221
HLA-DR	9,9 [9,7; 10]	0,12 [0,1; 0,14]	11,5 [7,6; 14,5]	0,22 [0,15; 0,29]	0,292	0,000
CD38	30,58 \pm 1,45	0,38 [0,32; 0,41]	52,42 \pm 11,05	0,97 [0,77; 1,17]	0,000	0,000
CD25	4,2 [4,05; 4,35]	0,05 [0,05; 0,05]	4,95 [3,4; 13,3]	0,09 [0,07; 0,23]	0,12	0,000
CD16	18,84 \pm 1,48	0,23 [0,19; 0,27]	12,88 \pm 4,97	0,2 [0,14; 0,32]	0,000	0,546
CD11b	26,84 \pm 0,76	0,34 [0,28; 0,35]	30,04 \pm 8,54	0,53 [0,42; 0,66]	0,146	0,000
CD50	88,8 [88,05; 89,05]	1,09 [0,93; 1,17]	96,35 [94,4; 97,8]	1,79 [1,49; 2,06]	0,000	0,000
CD95	48,15 [47,75; 48,95]	0,59 [0,52; 0,64]	53,85 [43,9; 62,2]	1,04 [0,87; 1,22]	0,065	0,000
CD4/CD8, ед	1,45 [1,4; 1,5]		0,93 [0,78; 1,1]		0,000	

**Таблица 3.** Коэффициент корреляции Спирмена (r) для молекулярной активности и адгезии на CD8⁺CD3⁺ лимфоцитах и CD16 клетках у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых до и после лечения

Показатель	CD8 ⁺ CD3 ⁺		CD16	
	до лечения (n=18)	после лечения (n=13)	до лечения (n=18)	после лечения (n=13)
CD38	0,51*	0,47**	0,28**	0,26**
CD11b	0,68*	0,36**	0,49*	0,55**
CD50	0,68*	0,59*	0,47**	0,25**
CD95	0,57*	0,67*	0,42**	0,32**

* $p < 0,05$ ** $p > 0,05$ **Таблица 4.** Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD16 клетках у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателя, 10 ⁹ /л	Коэффициент корреляции Спирмена (r)
CD38	0,97 [0,77; 1,17]	0,28
CD11b	0,53 [0,42; 0,66]	0,49*
CD50	1,79 [1,49; 2,06]	0,47

* $p < 0,05$

Комбинированное лечение с применением ЭФХТ и метотрексата все пациенты переносили удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не зарегистрировано.

У всех пациентов после лечения отмечалось исчезновение зуда, в 15 (83,4%) случаях наступил полный регресс высыпаний (у 10 больных с исходом во вторичную гиперпигментацию, у 4 – в очаги атрофии, у одного пациента развилась псевдопелада Брока), в 3 (16,6%) – частичный регресс элементов в виде уменьшения интенсивности зуда.

Что касается поражения полости рта, то перед началом лечения все пациенты по шкале Thongprasom имели 5-ю степень активности со средней площадью поражения $4,2 \pm 2,1$ см² и выраженностью боли от $4,3 \pm 3,2$ балла по ВАШ. После 2-го сеанса ЭФХТ ни у одного пациента не было достигнуто улучшения до 1-й степени. Однако клинический ответ до 2-й степени получен у 8 (44,4%) пациентов, а до 3-й степени еще у 9 (50%). У 1 (15,6%) пациента клинического улучшения не было (4-я степень). Через неделю после 4-го сеанса ЭФХТ средний показатель по шкале Thongprasom снизился до $3,1 \pm 1,2$ балла, а еще через месяц – до $2,2 \pm 1,2$ балла ($p < 0,001$). Кроме того, все пациенты отметили прекращение боли, что было отражено в оценке по шкале ВАШ.

Следует особо отметить, что 15 (83,2%) пациентов не испытывали боли через 24 недели после лечения («0» баллов по ВАШ).

Субъективно 89,9% пациентов были очень удовлетворены улучшением и 1 (11,1%) был удовлетворен частично.

После комплексного лечения с применением ЭФХТ и метотрексата количество сывороточных CD3⁺CD8⁺ практически не изменилось ($0,57 \pm 0,16$ 10⁹/л), однако значительно уменьшился их активационный потенциал, на что указывало снижение их корреляционного взаимодействия с CD38 ($r = 0,47$; $p > 0,05$).

Уровень естественных киллерных клеток после лечения также существенно не менялся ($0,25 [0,19; 0,33]$ 10⁹/л) (табл. 5), хотя способность их к трансэндотелиальной миграции снизилась, о чем говорило уменьшение коэффициента корреляции CD16⁺ с CD11b ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Но факт наличия корреляции свидетельствует о сохранении свойственной киллерным клеткам возможности поддержания иммунологического надзора за патогенной микрофлорой полости рта.

Произошедшее после лечения существенное снижение корреляционного взаимодействия CD3⁺CD8⁺ клеток с CD38⁺ ($r = 0,47$; $p > 0,05$) указывало на значительное уменьшение активационного потенциала CD3⁺CD8⁺ клеток при сохранении возможности поддержания иммунологического надзора киллерными клетками за патогенной микрофлорой полости рта.

Таким образом, использование ЭФХТ в комплексе с метотрексатом при атипичном КПЛ полости рта и кожи было клинически эффективным, хорошо переносилось и не сопровождалось развитием обусловленных применением метотрексата иммунных нарушений.

При изучении отдаленных результатов лечения, прослеженных нами в сроки от 1 года до 3 лет (в среднем $2,25 \pm 0,96$ года), рецидив развился у 10 из 18 пациентов.

В течение одного года было отмечено отсутствие рецидива КПЛ на коже и в полости рта у 13 (72,2%) из 18 больных. В срок до 1 года рецидив произошел в 4 случаях из 17 явившихся на осмотр пациентов, при этом в каждом случае рецидивировал эрозивно-язвенный КПЛ полости рта. В срок до 2 лет рецидив произошел в 2 случаях (на осмотр явились 13 пациентов): у одного пациента рецидивировал экссудативно-гиперемический КПЛ полости рта, у другого произошел одновременный рецидив процесса на коже, представленного фолликулярной формой, и на слизистой полости рта, представленного

**Таблица 5.** Динамика иммунологических показателей у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	До лечения (n = 18)		После лечения (n = 13)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD3	74,45 [61,7; 77,6]	1,3 [1,11; 1,69]	74,9 [68,6; 78,3]	1,42 [1,16; 1,64]
CD4	36,49 ± 9,04	0,64 [0,53; 0,89]	38,77 ± 5,55	0,75 [0,57; 0,82]
CD8	28,34 ± 8,17	0,54 [0,45; 0,59]	30,37 ± 7,94	0,58 [0,47; 0,67]
CD20	5,15 [3,6; 6,5]	0,1 [0,07; 0,13]	5,8 [4,6; 9,5]	0,11 [0,09; 0,18]
HLA-DR	11,5 [7,6; 14,5]	0,22 [0,15; 0,29]	14,6 [12,2; 18,3]	0,24 [0,21; 0,39]
CD38	52,42 ± 11,05	0,97 [0,77; 1,17]	47,47 ± 13,52	0,91 [0,68; 1,05]
CD25	4,95 [3,4; 13,3]	0,09 [0,07; 0,23]	5,6 [4,2; 11,2]	0,1 [0,07; 0,24]
CD16	12,88 ± 4,97	0,2 [0,14; 0,32]	14,95 ± 7,72	0,25 [0,19; 0,33]
CD11b	30,04 ± 8,54	0,53 [0,42; 0,66]	37,25 ± 10,78*	0,73 [0,55; 0,88]
CD50	96,35 [94,4; 97,8]	1,79 [1,49; 2,06]	97,9 [95; 98,7]	1,82 [1,6; 1,92]
CD95	53,85 [43,9; 62,2]	1,04 [0,87; 1,22]	53,7 [46,7; 58,9]	1,05 [0,79; 1,12]
CD4/CD8, ед	0,93 [0,78; 1,1]		1 [0,89; 1,2]	

*p < 0,05, сравнение показателей внутри группы пациентов после лечения, критерий Стьюдента (для зависимых выборок) или критерий Вилкоксона (для распределения, отличного от нормального)

эрозивно-язвенной формой. В срок до 3 лет рецидив отмечен у 1 из 8 явившихся на осмотр больных – рецидивировал экссудативно-гиперемический КПЛ полости рта. В целом через 3 года рецидив КПЛ отсутствовал у 7 (38,9%) из 8 явившихся на контроль пациентов.

Троим больным с рецидивом эрозивно-язвенного КПЛ полости рта был проведен повторный курс ЭФХТ в сочетании с одной (10 мг) инъекцией метотрексата, после чего у них наступило выраженное клиническое улучшение с рецидивом в одном случае через 2 года.

Обсуждение и заключение

Обычно лечение КПЛ полости рта направлено на уменьшение боли и дискомфорта, то есть на улучшение качества жизни пациента, а не на достижение полного клинического излечения. С этой точки зрения, можно сказать, что комплексное лечение таких больных с использованием ЭФХТ и метотрексата привело к исчезновению боли

при высокой удовлетворенности лечением и, как следствие этого, к существенному улучшению качества жизни больных. Через 3 года рецидив КПЛ отсутствовал у 7 (38,9%) пациентов.

Длительный (более 1 года) безрецидивный период у 13 пациентов и выраженный клинический эффект от использования метода при рецидиве болезни в каждом из 3 случаев также указывают на преимущества представленного метода лечения атипичного КПЛ кожи и слизистых оболочек полости рта.

Полученные нами результаты согласуются с результатами D.C. Torti и соавт. [9], также отмечавших высокий эффект при лечении эрозивного КПЛ полости рта метотрексатом (внутрь по 2,5–12,5 мг в неделю), и позволяют считать метод комплексной терапии КПЛ полости рта с применением ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции метотрексата в дозе 10 мг альтернативой в терапевтическом подходе к рефрактерным поражениям КПЛ полости рта. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Юсупова ЛА, Ильясова ЭИ. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии. Практическая медицина. 2013;(1–4):13–6.
2. Караков КГ, Оганян АВ, Власова ТН, Мхитарян АК, Алфимова ОА. Оценка отдаленных результатов лечения красного плоского лишая противомаларийным препаратом последнего поколения. Медицинский алфавит. 2014;2(7):42–3.
3. Галченко ВМ, Галченко ЛИ, Бывальцева СЮ, Большедворская НЕ. Лечение больных



- с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта. Научный альманах. 2016;(4–3): 302–6. doi: 10.17117/na.2016.04.03.302.
4. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: an overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S158–61. doi: 10.4103/0975-7406.155873.
5. Greenberg MS. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4):440–1. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.015.
6. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
7. Chitturi RT, Devy AS, Nirmal RM, Sunil PM. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects. *J Interdiscipl Med Dent Sci.* 2014;2(5):142. doi: 10.4172/2376-032X.1000142.
8. Romero W, Giesen L, Navajas-Galimany L, Gonzalez S. Erosive lichen planus: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):84–6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164046.
9. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143(4):511–5. doi: 10.1001/archderm.143.4.511.
10. Lajevardi V, Ghodsi SZ, Hallaji Z, Shafiei Z, Aghazadeh N, Akbari Z. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):286–93. doi: 10.1111/ddg.12636.
11. Talme T, Bergdahl E, Sundqvist KG. Methotrexate and its therapeutic antagonists caffeine and theophylline, target a motogenic T-cell mechanism driven by thrombospondin-1 (TSP-1). *Eur J Immunol.* 2016;46(5):1279–90. doi: 10.1002/eji.201546122.
12. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085.
13. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e410–3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04654.x.
14. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):28–32. doi: 10.1097/LGT.0b013e318258bf5b.
15. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
16. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Francès C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998;351(9105):805. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78932-7.
17. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.
18. Elewa R, Altenburg A, Zouboulis CC. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):441–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10378.x.
19. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demecq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.annder.2007.06.010.
20. Zingoni A, Deboli T, Savoia P, Bernengo MG. Effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(2):119–21. doi: 10.1080/09546630902991468.
21. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с.
22. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinonide acetone compared with triamcinolone acetone in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(10):456–8. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb00974.x.
1. Yusupova LA, Ilyasova EL. Lichen acuminatus: modern aspects of pathogenesis and therapy methods. *Practical Medicine.* 2013;(1–4):13–6. Russian.
2. Karakov KG, Oganyan AV, Vlasova TN, Mhityan AK, Alfimova OA. Evaluation of the long-term results of the treatment for lichen planus with a last generation anti-malarial. *Medical Alphabet.* 2014;2(7):42–3. Russian.
3. Galchenko VM, Galchenko LI, Byvaltseva SYu, Bolshedvorskaya NE. Treatment of patients with lichen planus oral mucosa. *Science Almanac.* 2016;(4–3):302–6. doi: 10.17117/na.2016.04.03.302. Russian.
4. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: an overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S158–61. doi: 10.4103/0975-7406.155873.
5. Greenberg MS. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4):440–1. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.015.
6. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
7. Chitturi RT, Devy AS, Nirmal RM, Sunil PM. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects. *J Interdiscipl Med Dent Sci.* 2014;2(5):142. doi: 10.4172/2376-032X.1000142.
8. Romero W, Giesen L, Navajas-Galimany L, Gonzalez S. Erosive lichen planus: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):84–6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164046.
9. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143(4):511–5. doi: 10.1001/archderm.143.4.511.
10. Lajevardi V, Ghodsi SZ, Hallaji Z, Shafiei Z, Aghazadeh N, Akbari Z. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):286–93. doi: 10.1111/ddg.12636.
11. Talme T, Bergdahl E, Sundqvist KG. Methotrexate and its therapeutic antagonists caffeine and theophylline, target a motogenic T-cell mechanism driven by thrombospondin-1 (TSP-1). *Eur J Immunol.* 2016;46(5):1279–90. doi: 10.1002/eji.201546122.
12. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085.
13. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e410–3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04654.x.
14. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):28–32. doi: 10.1097/LGT.0b013e318258bf5b.
15. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
16. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Francès C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998;351(9105):805. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78932-7.
17. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of



therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.

18. Elewa R, Altenburg A, Zouboulis CC. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):441–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10378.x.

19. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.jannder.2007.06.010.

20. Zingoni A, Deboli T, Savoia P, Bernengo MG. Effectiveness of extracorporeal photopheresis in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Der-*

matolog Treat. 2010;21(2):119–21. doi: 10.1080/09546630902991468.

21. Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. Photopheresis in dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. Russian.

22. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweasap W. Relative efficacy of fluciclonolone acetamide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(10):456–8. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb00974.x.

Extracorporeal photochemotherapy and methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus

Molochkov A.V.¹ • Molochkova Yu.V.¹ • Kil'dyushevskiy A.V.¹ • Glazkov A.A.¹

Background: Some authors have successfully used methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus (LP) and noted its good tolerability. High clinical efficacy of the extracorporeal photochemotherapy (ECP) has been also reported in the treatment of such patients. However, there is no information on the long-term results of methotrexate and ECP and their combination in the treatment of atypical LP. **Aim:** To study clinical efficacy and long-term results of the combination of routine therapy with the ECP course and a single injection of methotrexate at a dose of 10 mg in patients with atypical LP of the oral cavity and the skin. **Materials and methods:** This was a prospective study with an active control. Eighteen (18) patients with various forms of atypical LP of the oral cavity (hypertrophic, erosive/ulcerative, exudative/hyperemic forms) and the skin (hypertrophic, pigmented, atrophic, follicular forms) were administered the combination of routine therapy (chloroquine, doxycycline, vitamin B₆, topical corticosteroids), an ECP course, and a single injection of methotrexate at a dose of 10 mg. Two hours before the ECP session all patients were given 8-methoxy-psoralen. Peripheral mononuclear cells were isolated with a cell separator and treated with ultraviolet radiation ($\lambda = 320\text{--}400\text{ nm}$), then the monocyte cell mass was re-infused to the patient. The treatment course included 4 sessions performed every other day. A single injection of methotrexate was given in the middle of the ECP course. Clinical efficacy was assessed with the Thongprasom scale of activity of the disease and

by visual analog scale (VAS) for pain assessment in patients with oral lesions. **Results:** The treatment was well tolerated and was not associated with methotrexate-related immune abnormalities. At one month after the 4th ECP session, the mean Thongprasom score was decreased from 5 to 2.2 ± 1.2 ($p < 0.001$). At Week 24 after the treatment, 15 (83.2%) of patients had no painful symptoms (VAS score of 0). The clinical effect was associated with a significant decrease in correlation of CD3⁺CD8⁺ cells with CD38⁺ ($r = 0.47$, $p > 0.05$). Assessment of the results in the time period from 1 to 3 years (mean, 2.25 ± 0.96 years) showed no relapse in 13 (72.2%) of patients, and at 3 years, there was no recurrence in 7 cases (38.9%). **Conclusion:** The results obtained enable to consider the method of combination therapy with ECP plus a single intramuscular injection of methotrexate at a dose of 10 mg as an alternative therapeutic approach to refractory lesions of atypical LP of oral cavity.

Key words: atypical lichen planus, oral lichen planus, erosive lichen planus, methotrexate, extracorporeal photochemotherapy

For citation: Molochkov AV, Molochkova YuV, Kil'dyushevskiy AV, Glazkov AA. Extracorporeal photochemotherapy and methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):644–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-644-651.

Received 28 September 2017;
accepted 26 October 2017

Molochkov Anton V. – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications¹

Molochkova Yulia V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermatology Department¹

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 554 25 44. E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Kil'dyushevskiy Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxification Department¹

Glazkov Alexey A. – MD, Junior Research Fellow, Department of Planning, Coordination and Implementation of Scientific Researches¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Седация дексмететомидином сокращает сроки лечения делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Бершадский Ф.Ф.¹ • Улиткина О.Н.¹ • Скрипкин Ю.В.¹ • Лихванцев В.В.¹

Актуальность. Делирий ухудшает прогноз и результаты лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Эффективность его лечения особенно актуальна для таких пациентов. **Цель** – определение оптимального метода седации при возникновении делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. **Материал и методы.** В рандомизированное ретроспективно-проспективное исследование вошли 60 пациентов с делирием, развившимся на фоне тяжелой сочетанной травмы. Одна группа пациентов (n=30) получила седацию дексмететомидином, вторая

(n=30) – пропофолом. **Результаты.** В группе седации дексмететомидином продолжительность делирия составила 6 [5–6] дней, пропофолом – 7 [6–8] дней (p=0,003). Вид седации не влиял на степень выраженности делирия, максимальная оценка которого по шкале ICDSC составила в группе седации пропофолом 7 [4–7] баллов, дексмететомидином – 6 [4–6] баллов (p=0,32). **Вывод.** Использование дексмететомидина в сравнении с пропофолом сокращает сроки лечения неспецифического делирия при тяжелой сочетанной травме на 1 сутки.

Ключевые слова: сочетанная травма, делирий, седация, дексмететомидин, пропофол

Для цитирования: Бершадский ФФ, Улиткина ОН, Скрипкин ЮВ, Лихванцев ВВ. Седация дексмететомидином сокращает сроки лечения делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):652–7. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-652-657.

Поступила 25.09.2017;
принята к публикации 30.10.2017

Травматизм – одна из десяти ведущих причин летальности в странах Европы. Особенно неблагоприятная ситуация сложилась в восточной ее части, в том числе в России [1].

В последние годы в структуре заболеваний, причиной которых стали внешние факторы, возрастает удельный вес тяжелой сочетанной травмы (10–13% от всех видов травм). Для сочетанной травмы характерна следующая структура: черепно-мозговая травма (46,8–82,8%), переломы конечностей (35,2–66,7%), повреждения груди (25,8–41,4%), живота (20,1–28,8%), позвоночника (6,8–21,4%), таза (13,9–25,5%) [2]. Летальность при тяжелой сочетанной травме достигает 70–85% [1, 3].

Среди множества проблем, ухудшающих прогноз и затрудняющих лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, делирий занимает отнюдь не последнее место. В результате развития данного состояния возникает последовательность событий, состоящая из увеличения числа

серьезных осложнений, снижения когнитивного статуса, удлинения сроков госпитализации, увеличения затрат на лечение, и, наконец, делирий выступает независимым предиктором роста летальности [4–6].

Осложнения со стороны центральной нервной системы – делирий и когнитивная дисфункция – ложатся тяжелым бременем как на пациента, так и на общество, которое вынуждено заниматься проблемой социальной адаптации пострадавшего [6, 7].

Неспецифический делирий в палате интенсивной терапии – общемедицинская проблема, но травматология – зона особого риска. Так, по данным крупнейшего на данный момент мета-анализа, частота развития делирия в хирургии составляет от 3,6 до 28,3%, при этом у пациентов с изолированным переломом бедра может достигать 53,3% [8]. Кроме того, у травматологических больных делирий не только изменяет когнитивный статус и удлиняет сроки лечения, но и прямо влияет на восстановление функции



поврежденного органа. В частности, в исследовании A. Gruber-Baldini и соавт. [9] делирий был ассоциирован с ухудшением восстановления функции поврежденной конечности даже спустя 12 месяцев после травмы.

Таким образом, вопросы профилактики, выявления и лечения делирия особенно актуальны у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Задача настоящего исследования состояла в оценке влияния выбора метода седации в период развернутой клинической картины делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой на выраженность и продолжительность течения данного состояния (первичная точка) и длительность госпитализации и госпитальную летальность (вторичные точки).

Материал и методы

Общая характеристика пострадавших и методы исследования

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер, группа сравнения набиралась ретроспективно.

Критериями включения были возраст от 18 до 50 лет; травма двух и более областей применительно к используемой при оценке тяжести травмы сокращенной шкале повреждений AIS (англ. Abbreviated Injury Scale) [10]; оценка тяжести повреждения при поступлении в пределах 16–50 баллов (тяжелая и очень тяжелая травма) по шкале ISS (англ. Injury Severity Score) [11].

Применялись следующие критерии невключения: травма головного мозга, наличие психических заболеваний, деменции, тяжелой травмы по ISS более 50 баллов (риск наступления летального исхода более 75%). Критерием исключения служило повторное развитие делирия в процессе лечения.

После поступления в лечебное учреждение пациенты проходили полное обследование в соответствии с характером выявленного повреждения. По возможности хирургами использовалась тактика активного хирургического лечения пострадавших.

После поступления в палату интенсивной терапии все пациенты получали полный объем медицинской помощи в соответствии с принципами лечения тяжелой сочетанной травмы [12–14]. Мониторинг безопасности включал: электрокардиографию, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрию, частоту дыхания, минутный объем дыхания [12, 14]. Для диагностики делирия использовали метод оценки

спутанности сознания CAM-ICU (англ. Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit) [15]. Скрининг проводили ежедневно в течение всего времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. При положительном результате оценку выраженности делирия выполняли в соответствии с протоколом скринингового обследования на делирий ICDSC (англ. Intensive Care Delirium Screening Checklist) [16].

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от метода седации:

- 1) седация пропофолом: инфузию препарата начинали в стартовой дозе 1 мг/кг/ч. Далее скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента (максимально 4 мг/кг/ч), стараясь поддерживать седацию на уровне -1–(-3) балла по шкале оценки степени седации Richmond [17]. Минимум 2 раза в сутки седацию прекращали и повторно оценивали психический статус пациента;
- 2) седация дексмететомидином: стартовая доза препарата составляла 0,7 мкг/кг/ч. Далее скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента (максимально 1,4 мкг/кг/ч), стараясь поддерживать седацию на уровне -1–(-3) балла по шкале оценки степени седации Richmond [17]. Минимум 2 раза в сутки седацию прекращали и повторно оценивали психический статус пациента.

Наблюдение за больными продолжали в течение всего периода пребывания в стационаре, по истечении года после операции проводили опрос по телефону. В дальнейший анализ включали следующие параметры:

- оценку по шкале оценки тяжести повреждения ISS при поступлении;
- оценку тяжести состояния по шкале SAPS (англ. Simplified Acute Physiology Score) [18] при поступлении, на момент начала и на момент окончания делирия;
- время пребывания в палате реанимации (сутки);
- время пребывания в стационаре (сутки);
- продолжительность делирия (сутки);
- период нахождения на искусственной вентиляции легких (сутки);
- госпитальную летальность (до 30 суток или реальное время, если пациент пробыл в стационаре более 30 суток).

Статистический анализ

Количественные параметры предварительно анализировались на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро – Уилка.

Бершадский Федор Федорович – науч. сотр., отделение реаниматологии¹

Улиткина Ольга Николаевна – науч. сотр., отделение реаниматологии¹

Скрипкин Юрий Вольдемарович – канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1¹

Лихванцев Валерий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения реаниматологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 52 92.
E-mail: lik0704@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Распределение пострадавших в группах исследования (А – группа приема дексмететомидина, Б – группа приема пропофола) в зависимости от механизма травмы

Для сравнения количественных величин с нормальным распределением использовался t-тест Стьюдента, а для величин, не имеющих нормального распределения, – U-критерий Манна – Уитни. Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли парный тест Вилкоксона. Для сравнения количественных показателей применялись критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а ненормально распределенных – медианой с межквартильным интервалом (Me [25%–75%]). Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовались программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты

Всего в исследование включены 134 пострадавших за период 2,5 года. После оценки по критериям включения/исключения в заключительную часть исследования вошли 60 пострадавших, которые в зависимости от метода седации были распределены на две группы по 30 пациентов: группу приема пропофола или дексмететомидина. Распределение пострадавших в группах исследования в зависимости от механизма травмы отражено на рисунке.

Пациенты в группах исследования не различались ни по гендерной принадлежности (мужчин было 23 в группе приема пропофола и 24 – дексмететомидина, $p = 0,9$), ни по возрасту (33 ± 8

и 32 ± 7 лет соответственно, $p = 0,76$). Достаточно молодой средний возраст определяется преобладанием боевой травмы. Отсутствовали межгрупповые различия и по тяжести травмы в момент поступления (оценка по шкале ISS составила 6 [5–7] баллов в группе приема пропофола и 6 [5–7] баллов в группе приема дексмететомидина, $p = 0,39$), и по выраженности полиорганной дисфункции (оценка по шкале SAPS – 11 [9–13] и 13 [9–14] баллов соответственно, $p = 0,3$). Представленные данные позволяют считать изучаемые группы сопоставимыми, а результаты проводимого сравнения корректными.

Частота развития делирия в выбранной популяции составила 44,8% (60 из 134 пациентов).

Основной результат настоящей работы заключался в следующем: мы показали, что использование дексмететомидина для купирования делирия в сравнении с пропофолом позволяет уменьшить время, необходимое для лечения данного осложнения, на 1 сутки. В группе седации дексмететомидином продолжительность делирия составила 6 [5–6] дней, тогда как в группе приема пропофола – 7 [6–8] дней (различия значимы при $p = 0,003$). Вид седации, по нашим данным, не влиял на степень выраженности делирия, максимальная оценка которого по шкале ICDSC составила в группе седации пропофолом 7 [4–7] баллов, дексмететомидином – 6 [4–6] баллов ($p = 0,32$).

Вместе с тем различия отсутствовали по таким критериям, как продолжительность искусственной вентиляции легких – 12 [9–28] дней в группе приема дексмететомидина и 19 [11–28] дней в группе приема пропофола ($p = 0,25$); длительность пребывания в палате интенсивной терапии – 15 [12–31] и 22 [14–29] дня ($p = 0,13$); госпитальная летальность (2 (6,7%) и 4 (13,3%) летальных исхода соответственно, $p = 0,67$); годовая летальность – 3 (10%) и 6 (5%) случаев ($p = 0,47$) соответственно.

Обсуждение

Мы установили, что использование дексмететомидина для седации пациентов в палате интенсивной терапии, в сравнении с пропофолом, позволяет сократить сроки, необходимые для лечения делирия, с 7 до 6 дней. Это существенное достижение, так как по свидетельству последнего европейского руководства развитие когнитивного дефицита и тяжесть социальных последствий находятся в прямой зависимости в том числе от интенсивности и продолжительности послеоперационного делирия [19].



Проблема влияния выбора метода седации на течение делирия давно и интенсивно исследуется. Практически все специалисты сходятся во мнении, что использование бензодиазепинов провоцирует развитие делирия, и, таким образом, их не следует использовать в обсуждаемом случае [20].

В отношении пропофола подобные сведения отсутствуют, нет также данных о положительном эффекте препарата в процессе профилактики и лечения делирия [21]. Мнения о целесообразности использования дексмедетомидина еще противоречивее. В отношении лечения делирия у детей существует «зыбкий» консенсус – «полезно» [22, 23].

Есть положительные результаты использования клонидина (также относится к агонистам центральных альфа-адренорецепторов) и у взрослых, но только в кардиоанестезиологии [24]. Настоящее исследование позволяет предположить, что использование дексмедетомидина в сравнении с пропофолом сокращает сроки лечения неспецифического делирия в травматологии.

Мы не получили статистически значимых межгрупповых различий по времени нахождения на искусственной вентиляции легких, срокам лечения в палате интенсивной терапии и клинике в целом, госпитальной и годовой летальности. Тем не менее нельзя не отметить тенденцию к улучшению данных показателей в группе седации дексмедетомидином. Нельзя исключить, что имей мы возможность провести более представительное (мощное) исследование, результат

получил бы статус статистически значимого факта. Предварительный расчет объема выборки для мощности исследования 80% показывает: для доказательства значимости различий по времени проведения искусственной вентиляции легких потребовалось бы обследовать 252 пациента в каждой группе, по госпитальной летальности – 1353 пациента и т.д. Подобный объем выборки трудно получить в рамках одноцентрового исследования. Таким образом, обнаруженная тенденция нуждается в верификации путем проведения многоцентрового рандомизированного исследования.

Вместе с тем необходимо отметить: наше исследование не подтверждает распространенное мнение, что тяжесть травмы и выраженность полиорганной недостаточности непосредственно влияют на частоту развития и тяжесть течения делирия в интенсивной терапии [25]. Учитывая малую (для такого рода исследований) по количеству и достаточно однородную (по рассматриваемым критериям) выборку, что в данном случае, скорее, идет во вред исследованию, удивляться этому факту, по-видимому, не стоит.

Вывод

Седация дексмедетомидином при развитии делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, в сравнении с пропофолом, позволяет уменьшить время, необходимое для лечения данного осложнения, с 7 [6–8] до 6 [5–6] дней ($p = 0,003$). ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- World Health Organization. Injuries in World Health Organization European Region: a call for public health action – an update using the 2011 World Health Organization Global Health Estimates [Internet]. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2014. 23 p. Доступно на: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/252569/Injuries-in-WHO-European-Region-A-call-for-public-health-action-Eng-revised.pdf?ua=1.
- Матвеев РП, Медведев ГМ. Политравма: организационные и лечебные аспекты. Архангельск: Издательский центр СГМУ; 2006. 274 с.
- Bergen G, Chen LH, Warner M, Fingerhut LA. Injury in the United States: 2007 Chartbook [Internet]. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008. 181 p. Доступно на: <https://www.cdc.gov/nchs/data/misc/injury2007.pdf>.
- Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Oglesby M, Patel AA, Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(20):1790–6. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507.
- Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1335–40. doi: 10.1111/jgs.12885.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(4):443–51. doi: 10.1001/jama.2010.1013.
- Bickel H, Grading R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):26–31. doi: 10.1159/000140804.
- Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(2):197–214. doi: 10.1017/S104161020600425X.
- Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Morrison RS, Grattan LM, Hebel JR, Dolan MM, Hawkes W, Magaziner J. Cognitive impairment in hip fracture patients: timing of detection and longitudinal follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(9):1227–36. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51406.x.
- Association for the Advancement of Automotive Medicine. Abbreviated injury scale 2005: update 2008. Illinois: Des Plaines; 2008. 167 p.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187–96.
- Гельфанд БР, Салтанов АИ, ред. Интенсивная терапия: национальное руководство. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 984 с.
- Кичин ВВ, Лихванцев ВВ, Большедворов РВ, Рябов СВ, Сунгуров ВА. Избранные вопросы анестезии и интенсивной терапии тяже-



- лой сочетанной травмы. М.: Граница; 2010. 312 с.
14. Mock C, Lormand JD, Goosen J, Joshipura M, Peden M. Guidelines for essential trauma care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2004. 106 p. Доступно на: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42565/1/9241546409_eng.pdf.
15. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370–9.
16. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):859–64.
17. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338–44. doi: 10.1164/rccm.2107138.
18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63. doi: 10.1001/jama.1993.03510240069035.
19. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veysckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192–214. doi: 10.1097/EJA.0000000000000594.
20. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2015;220(2):136–48. e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019.
21. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263–306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
22. Pasin L, Febres D, Testa V, Frati E, Borghi G, Landoni G, Zangrillo A. Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(5):468–76. doi: 10.1111/pan.12587.
23. Stigbrand T, Nyberg L, Ullén A, Haglid K, Sandström E, Brundell J. A new specific method for measuring S-100B in serum. *Int J Biol Markers.* 2000;15(1):33–40.
24. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, Santini F, Renzulli A. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(1):58–62. doi: 10.1510/icvts.2009.217562.
25. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, Cunningham C, Devlin JW, Elefante J, Han JH, MacLulich AM, Maldonado JR, Morandi A, Needham DM, Page VJ, Rose L, Salluh JIF, Sharshar T, Shehabi Y, Skrobik Y, Slooter AJC, Smith HAB. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1329–39. doi: 10.1007/s00134-017-4860-7.
1. World Health Organization. Injuries in World Health Organization European Region: a call for public health action – an update using the 2011 World Health Organization Global Health Estimates [Internet]. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2014. 23 p. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/252569/Injuries-in-WHO-European-Region-A-call-for-public-health-action-Eng-revised.pdf?ua=1.
2. Matveev RP, Medvedev GM. Polytrauma: medical and organizational aspects. *Arkhangel'sk: Izdatel'skiy tsentr SGMU;* 2006. 274 p. Russian.
3. Bergen G, Chen LH, Warner M, Fingerhut LA. Injury in the United States: 2007 Chartbook [Internet]. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008. 181 p. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/misc/injury2007.pdf>.
4. Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Oglesby M, Patel AA, Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(20):1790–6. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507.
5. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(7):1335–40. doi: 10.1111/jgs.12885.
6. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443–51. doi: 10.1001/jama.2010.1013.
7. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(1):26–31. doi: 10.1159/000140804.
8. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr.* 2007;19(2):197–214. doi: 10.1017/S104161020600425X.
9. Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Morrison RS, Grattan LM, Hebel JR, Dolan MM, Hawkes W, Magaziner J. Cognitive impairment in hip fracture patients: timing of detection and longitudinal follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(9):1227–36. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51406.x.
10. Association for the Advancement of Automotive Medicine. Abbreviated injury scale 2005: update 2008. Illinois: Des Plaines; 2008. 167 p.
11. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974;14(3):187–96.
12. Gelfand BR, Saltanov AI, editors. Intensive care: national guidelines. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 984 p. Russian.
13. Kichin VV, Likhvantsev VV, Bol'shedvorov RV, Ryabov SV, Sungurov VA. Selected issues of anesthesia and intensive therapy of severe concomitant trauma. Moscow: Granitsa; 2010. 312 p. Russian.
14. Mock C, Lormand JD, Goosen J, Joshipura M, Peden M. Guidelines for essential trauma care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2004. 106 p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42565/1/9241546409_eng.pdf.
15. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370–9.
16. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):859–64.
17. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity



- and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338–44. doi: 10.1164/rccm.2107138.
18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63. doi: 10.1001/jama.1993.03510240069035.
 19. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192–214. doi: 10.1097/EJA.0000000000000594.
 20. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2015;220(2):136–48. e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019.
 21. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263–306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
 22. Pasin L, Febres D, Testa V, Frati E, Borghi G, Landoni G, Zangrillo A. Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(5):468–76. doi: 10.1111/pan.12587.
 23. Stigbrand T, Nyberg L, Ullén A, Haglid K, Sandström E, Brundell J. A new specific method for measuring S-100B in serum. *Int J Biol Markers.* 2000;15(1):33–40.
 24. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, Santini F, Renzulli A. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(1):58–62. doi: 10.1510/icvts.2009.217562.
 25. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, Cunningham C, Devlin JW, Elefante J, Han JH, MacLulich AM, Maldonado JR, Morandi A, Needham DM, Page VJ, Rose L, Salluh JIF, Sharshar T, Shehabi Y, Skrobik Y, Slooter AJC, Smith HAB. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1329–39. doi: 10.1007/s00134-017-4860-7.

Sedation with dexmedetomidine reduces the duration of delirium treatment in sufferers with severe concomitant trauma

Bershadskiy F.F.¹ • Ulitkina O.N.¹ • Skripkin Yu.V.¹ • Likhvantsev V.V.¹

Rationale: Delirium would deteriorate the outcomes and treatment results in the patients with severe concomitant trauma. Its treatment efficacy is especially relevant for such patients. **Aim:** To identify an optimal sedation strategy for delirium in the sufferers with severe concomitant trauma. **Materials and methods:** Sixty (60) patients with delirium that developed against the background of severe concomitant trauma were included into this randomized, retrospective-prospective study. One group of patients (n=30) was sedated with dexmedetomidine, the other one (n=30), with propofol. **Results:** In the group with dexmedetomidine sedation, the duration of delirium was 6 [5–6] days, whereas in the propofol group, 7 [6–8] days (p=0.003). The type of sedation was not associated with the severity of delirium, whose maximum ICDSC score was 7 [4–7] points in the

propofol group and 6 [4–6] points in the dexmedetomidine group (p=0.32). **Conclusion:** Compared to propofol, dexmedetomidine may help to reduce the duration of treatment for non-specific delirium in severe concomitant trauma by 1 day.

Key words: concomitant trauma, delirium, sedation, dexmedetomidine, propofol

For citation: Bershadskiy FF, Ulitkina ON, Skripkin YuV, Likhvantsev VV. Sedation with dexmedetomidine reduces the duration of delirium treatment in sufferers with severe concomitant trauma. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):652–7. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-652-657.

Received 25 September 2017;
accepted 30 October 2017

Bershadskiy Fedor F. – MD, Research Fellow, Department of Anesthesiology and Intensive Care¹

Ulitkina Olga N. – MD, Research Fellow, Department of Anesthesiology and Intensive Care¹

Skripkin Yuriy V. – MD, PhD, Head of the Intensive Care Unit¹

Likhvantsev Valery V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care¹

✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 52 92. E-mail: lik0704@gmail.com

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оценка риска возникновения остеопоротических переломов позвонков 2–3-й степени у женщин репродуктивного возраста и мужчин до 50 лет с сахарным диабетом 1-го типа

Водянова О.В.¹

Водянова Ольга Владимировна – аспирант кафедры лучевой диагностики¹

✉ 220013, г. Минск, ул. Горьцкого, 7–50, Республика Беларусь.
Тел.: +375 (29) 130 42 80.
E-mail: olka-vip@tut.by

Актуальность. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа частота переломов в любом месте выше, чем у людей без диабета.

Цель – определить значимые предикторы возникновения остеопоротических переломов позвонков 2–3-й степени и разработать статистическую модель для оценки риска их возникновения у пациентов с СД 1-го типа.

Материал и методы. В рамках одномоментного исследования проведено обследование 97 пациентов с СД 1-го типа и 77 человек контрольной группы в возрасте до 50 лет. С использованием метода логистической регрессии оценен риск возникновения остеопоротических переломов позвонков 2–3-й степени у пациентов с СД 1-го типа. **Результаты.**

У больных СД 1-го типа выявлено статистически значимое снижение показателя минеральной плотности кости (МПК) (Z-критерий) во всех областях осевого скелета в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Остеопоротические переломы позвонков возникли статистически значимо чаще ($p = 0,0385$) в группе больных СД 1-го типа, чем в контроле. В подгруппе пациентов с СД 1-го типа и наличием остеопоротических переломов позвонков ($n = 8$) в сравнении с подгруппой пациентов без переломов ($n = 89$) отмечены более высокие показатели суточной дозы инсулина на кг массы тела ($p = 0,029$), а также более низкие значения МПК осевого скелета

(Z-критерий L1–L4, $p = 0,002$; Z-критерий шейки бедра, $p < 0,001$; Z-критерий проксимального отдела бедра, $p = 0,002$). Разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая два показателя: 1) наличие либо отсутствие низкой МПК в шейке бедра на основании данных двойной рентгеновской абсорбциометрии, 2) суточная доза инсулина на кг массы тела. **Заключение.** Разработанная статистическая модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 87% и специфичностью 75% принадлежность обследуемых пациентов с СД 1-го типа к группам с низкой либо высокой степенью риска возникновения остеопоротических переломов позвонков 2–3-й степени.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, остеопоротические переломы позвонков, логистическая регрессия

Для цитирования: Водянова ОВ. Оценка риска возникновения остеопоротических переломов позвонков 2–3-й степени у женщин репродуктивного возраста и мужчин до 50 лет с сахарным диабетом 1-го типа. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):658–64. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-658-664.

Поступила 23.10.2017;
принята к публикации 29.11.2017

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3, Республика Беларусь



В Республике Беларусь на начало 2017 г. было зарегистрировано более 17 тысяч пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. У пациентов с СД 1-го и 2-го типов частота переломов в любом месте, по данным многочисленных исследований, выше, чем у людей без диабета [1–5]. Результаты наиболее авторитетного метаанализа P. Vestergaard свидетельствуют о более высоком риске перелома бедра и позвоночника у пациентов с СД 1-го типа [6]. Известно, что наличие даже бессимптомного перелома позвонка увеличивает риск последующих переломов позвоночника или бедра, независимо от состояния минеральной плотности кости (МПК) [7–9].

Цель настоящего исследования заключалась в определении значимых предикторов возникновения остеопоротических переломов позвонков (ОПП) и разработке статистической модели для оценки риска их возникновения у женщин репродуктивного возраста и мужчин до 50 лет с СД 1-го типа.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование 97 пациентов с СД 1-го типа и 77 здоровых добровольцев из контрольной группы, обращавшихся в кабинет рентгеновской денситометрии ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (г. Минск, Республика Беларусь). Критериями включения в исследование были наличие СД 1-го типа, возраст до 50 лет, подписание информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения служили наличие выраженных стадий хронических осложнений СД, возраст старше 50 лет, период беременности и лактации, период менопаузы, наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата III–IV функциональных классов, хронических заболеваний внутренних органов больше II степени недостаточности, наличие сопутствующих заболеваний и состояний, взаимосвязанных со снижением МПК, переломы позвоночника в анамнезе.

Проведено комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных, анкетирование, в ходе которого оценивалось наличие факторов риска остеопороза. Оценку компенсации углеводного обмена осуществляли на основании данных гликированного гемоглобина (HbA1c) согласно рекомендациям EASD/ADA (2017). Показатель скорости клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [10].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета выполнялась на денситометре Lunar Prodigy (General Electric, США) 2004 года выпуска. Показатель МПК оценивали на основании Z-критерия согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (International Society of Clinical Densitometry, 2015) [11]. Лучевая нагрузка при денситометрии осевого скелета составила 0,11 мЗв. В каждой группе пациентов с целью выявления ОПП проводили боковую оценку позвоночника (Th4–L4) стандартным программным обеспечением (lateral vertebral assessment – LVA), предоставленным производителем. Распространенность данных изменений определяли на основании количества пациентов, имевших перелом хотя бы одного позвонка, при исключении других причин, которые могли привести к подобным изменениям (болезнь Шейермана – Мау, травматические переломы тел позвонков и т.д.). Лучевая нагрузка при выполнении боковой оценки позвоночника составила 0,083 мЗв.

Статистическая обработка данных исследования проведена с помощью программ Excel for Windows (1997–2003), Statistica 7.0 (StatSoft Inc, США), SAS 9.4, с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков с нормальным распределением применяли параметрические методы сравнения и использовали t-критерий Стьюдента; к количественным признакам, имеющим отличное от нормального распределение, применяли непараметрические методы и использовали U-критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь между парами бинарных качественных признаков исследовали с использованием анализа парных таблиц сопряженности, оценка интенсивности связей выполнена по V-коэффициенту Крамера. Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали точный критерий Фишера (F). Взаимосвязь между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и множеством количественных и качественных признаков анализировали при помощи модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$) [12].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам исследования

Параметр	Сахарный диабет 1-го типа (n=97)	Группа контроля (n=77)	Значение p
Возраст, годы	31 (24,9–37,7)	33,4 (28,1–39,3)	0,053
Рост, см	169±8,6	169±8,1	0,762
Вес, кг	68 (60–74)	66 (58–76)	0,73
Индекс массы тела, кг/м ²	23,1 (21,9–25,7)	22,5 (20,5–25,5)	0,451
Возраст манифестации, годы	16 (12–24)	–	–
Длительность СД 1-го типа, годы	11 (7–19,5)	–	–
Суточная доза инсулина, ЕД/сут/кг	0,73 (0,54–0,93)	–	–
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	89,8 (74–106,8)	–	–
Z-критерий L1–L4	-0,4 (-1,6–0,4)	0,3 (-0,7–0,8)	0,001
Z-критерий ШБ	-0,6 (-1,5–0)	0,1 (-0,5–0,7)	0,001
Z-критерий ПОб	-0,6 (-1,4–0,4)	0,1 (-0,6–0,9)	0,001

СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ШБ – шейка бедра, ПОб – проксимальный отдел бедра

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($m \pm \sigma$), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ–UQ))

Результаты и обсуждение

Как видно из данных табл. 1, группа пациентов с СД 1-го типа была сопоставима с контрольной группой по возрасту и по антропометрическим характеристикам (отсутствовали статистически значимые различия между группами по показателям роста и по массе тела). Среди обследованных пациентов с СД 1-го типа отмечено статистически значимое снижение МПК (Z-критерий) во всех областях осевого скелета в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), что соответствует результатам исследований, проведенных как в детской, так и во взрослой популяции больных СД 1-го типа [4, 6, 13].

При исследовании позвоночника в боковой проекции тяжесть перелома у пациентов оценивали методом Дженанта путем визуального определения степени снижения высот позвонка и морфологических изменений [14]. По классификации Дженанта выделяют три степени

перелома позвонка. Слабая деформация тела позвонка (1-я степень) определяется в том случае, если снижение высоты переднего, среднего и/или заднего отдела позвонка составляет 21–24% (индекс тела позвонка равен 0,76–0,79) и площадь поверхности тела позвонка уменьшается на 10–20%. Деформация тела позвонка квалифицируется как умеренная (2-я степень), если индекс тела позвонка находится в пределах от 0,61 до 0,75, при этом уменьшение высоты любого отдела составляет 25–39%, а площадь тела позвонка уменьшается на 20–40%. Тяжелая деформация позвонка (3-я степень) соответствует снижению высоты и площади поверхности тела позвонка более чем на 40% – индекс тела позвонка равен 0,6 и менее.

С учетом того, что результаты научных исследований подтверждают корреляцию между полуколичественной методикой Дженанта и количественными методами, особенно при ОПП 2–3-й степени [15], для создания прогнозной

Таблица 2. Распределение пациентов в группах исследования с учетом наличия остеопоротических переломов 2–3-й степени, абс. (%)

Остеопоротический перелом 2–3-й степени (Th4–L4)	Сахарный диабет 1-го типа (n=97)	Контроль (n=77)	Статистическая значимость различий
Есть	8 (10,3)	1 (1,3)	F=0,0243 p=0,0385
Нет	89 (89,7)	76 (98,7)	



Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от наличия/отсутствия остеопоротических переломов 2–3-й степени

Параметр	Остеопоротический перелом 2–3-й степени		Значение <i>p</i>
	есть (n=8)	нет (n=89)	
Возраст, годы	33,4 (24,95–37,85)	30 (24,9–37,5)	0,728
Индекс массы тела, кг/м ²	21,9 (20,6–23,4)	23,4 (22,1–25,8)	0,157
Возраст манифестации СД 1-го типа, годы	15,5 (12–23)	16 (12–24)	0,817
Длительность СД 1-го типа, годы	10,5 (7,5–18)	11,5 (7–19,5)	0,766
Суточная доза инсулина, ЕД/сут/кг	1 (0,8–1,2)	0,7 (0,5–0,9)	0,029
HbA1c, %	8,8 (8,5–8,9)	8,6 (7–10,3)	0,874
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	99,8 (81,2–112,2)	89 (70,7–106,2)	0,128
Z-критерий L1–L4	-1,9 (-2,5–(-1,6))	-0,4 (-1,3–0,5)	0,002
Z-критерий ШБ	-2,1 (-2,35–(-1,65))	-0,45 (-1,2–0,2)	< 0,001
Z-критерий ПОБ	-2,25 (-2,55–(-0,95))	-0,4 (-1,3–0,4)	0,002

СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ–UQ))

модели в качестве исхода был выбран именно параметр наличия ОПП 2–3-й степени. На основании точного критерия Фишера установлено: в группе с СД 1-го типа ОПП 2–3-й степени возникают статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (табл. 2).

Для последующего анализа были выделены две подгруппы: одну составили 8 пациентов с СД 1-го типа с наличием ОПП 2–3-й степени, другую – 89 пациентов с СД 1-го типа без ОПП 2–3-й степени (табл. 3). Пациенты обеих подгрупп не различались по возрасту, индексу массы тела, длительности СД, возрасту манифестации заболевания, HbA1c и СКФ. В подгруппе пациентов с ОПП 2–3-й степени суточная доза инсулина на кг массы тела была статистически значимо выше, а показатели МПК осевого скелета статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с СД 1-го типа без ОПП 2–3-й степени. В ранее проведенных исследованиях показано, что больные СД с низкой МПК получают более высокую суточную дозу инсулина. Потребность в высокой дозе инсулина может отражать как большую степень тяжести заболевания (то есть более выраженное воспаление, что само по себе приводит к повреждению костей), так и высокую резистентность к инсулину (более выраженное аутоиммунное воспаление всех тканей, включая кости) [13].

Таблица 4. Результаты анализа сопряженности признака «Наличие остеопоротического перелома 2, 3-й степени» с другими качественными показателями

Название второго признака	Значение <i>p</i>	Величина V-критерия Крамера
Низкая МПК	0,0005	0,3502
Низкая МПК L1–L4	0,0109	0,2571
Нейропатия	0,6186	0,0528
Ретинопатия	0,5745	-0,0624
Пол	0,5597	-0,0589
Наследственность	0,8229	0,0226
Переломы в анамнезе	0,6547	-0,0452
Курение	0,7599	-0,0309
Снижение роста более 3 см	0,7644	-0,0303

МПК – минеральная плотность кости

При СД 1-го типа снижение МПК – доказанный предиктор переломов, однако переломы у пациентов возникают и при нормальной МПК [4], что подчеркивает ухудшение качества и прочности костной ткани. В нашем исследовании из 8 пациентов с ОПП 2–3-й степени низкая МПК была отмечена в 6 (75%) наблюдениях, а в 2 (25%)

Таблица 5. Параметры уравнения логистического регрессионного анализа

Параметр	Стандартизованный коэффициент	Статистическая значимость различий
Низкая МПК в ШБ (1 = да, 0 = нет)	0,8533	0,0007
Суточная доза инсулина, ЕД/сут/кг	0,5764	0,0312

МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра

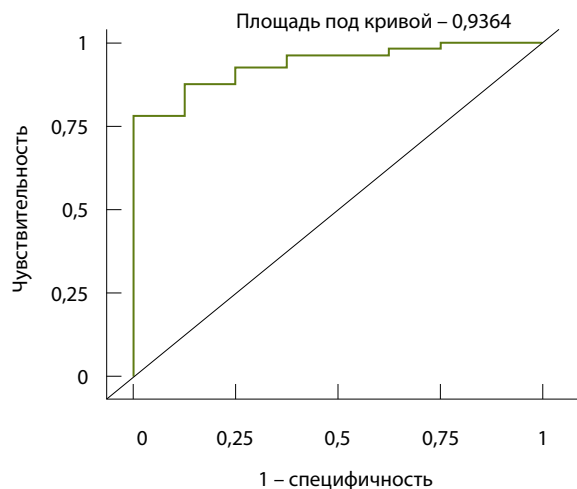


График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии

показатель соответствовал возрастной норме. При оценке морфологических изменений костной ткани тела позвонка L1 при СД 1-го типа А.П. Шепелькевич и соавт. отметили серьезные качественные (резкое истончение кортикальной пластинки тела позвонка и наличие больших по протяженности участков, на которых эта пластинка отсутствовала) и количественные (снижение объема губчатой кости и толщины трабекул) изменения костной ткани. Возможно, эти изменения становятся одной из значимых причин снижения механической прочности костной ткани и повышенного риска переломов [16].

Проведенный анализ результатов таблиц сопряженности признака наличия ОПП 2–3-й степени с качественными признаками (осложнениями СД 1-го типа и факторами риска остеопороза) показал: при снижении МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра имеется статистически значимая взаимосвязь с возникновением ОПП 2–3-й степени (табл. 4). Взаимосвязи гендерной принадлежности, основных факторов риска остеопороза, осложнений СД (ретинопатия, нейропатия) и наличия ОПП позвоночника не выявлено. Микрососудистые осложнения СД

приводят к снижению притока крови к кости, что может способствовать потере костной массы. Поскольку хронические осложнения СД предполагают низкую костную массу [2], которая взаимосвязана с возникновением ОПП, при увеличении выборки результаты могут измениться.

Обнаруженная взаимосвязь низкой МПК в шейке бедра, суточной дозы инсулина на кг массы тела и наличия ОПП 2–3-й степени дала основание включить эти показатели в статистическую модель бинарной регрессии. Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения, позволяющего прогнозировать риск возникновения ОПП 2–3-й степени. Параметры уравнения логистического регрессионного анализа отражены в табл. 5.

Стандартизованный коэффициент больше у низкой МПК в шейке бедра, следовательно, именно этот параметр вносит больший вклад в прогнозирование риска возникновения ОПП 2–3-й степени у пациентов с СД 1-го типа. Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P = \frac{\exp(6,6044 - 3,3829 \times X_2 - 4,0445 \times X_1)}{1 + \exp(6,6044 - 3,3829 \times X_2 - 4,0445 \times X_1)}$$

где P – вероятный риск возникновения остеопоротических деформаций тел позвонков 2–3-й степени, X_1 – диагноз низкой минеральной плотности в шейке бедра («1» означает «да», «0» – «нет»), X_2 – суточная доза инсулина на кг, 6,6044 – свободный член, -3,3829 и -4,0445 – коэффициенты регрессии.

Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера – Лемешова дает уровень значимости, равный 0,9302, то есть принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных. Процент согласия, или конкордации, равен 93,6, а коэффициент D-Зомера – 0,873. Уровень значимости при проверке гипотезы случайного распределения остатков между фактическими и предсказанными значениями – 0,75. Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ с построением кривой. Вычисленная площадь под ROC-кривой была 0,936 (рисунок), что, согласно экспертной шкале AUC, соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели [17].

Оптимальное пороговое значение вероятности для 87,3% чувствительности и 75% специфичности данной модели составляет 0,841. Это означает, что если P менее или равен 0,841, прогнозируют



высокий риск возникновения ОПП 2–3-й степени, а если P более 0,841 – риск низкий. Оценив вероятный риск возникновения ОПП у пациента с СД 1-го типа, врач может рекомендовать дополнительное обследование для своевременного выявления уже имеющихся деформаций и при необходимости изменить лечебную тактику.

Заключение

У пациентов с СД 1-го типа выявлено статистически значимое снижение МПК (Z-критерий) во всех областях осевого скелета в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Установлены более

высокие ($p = 0,029$) показатели суточной дозы инсулина на кг массы тела, а также более низкие значения МПК осевого скелета (Z-критерий L1–L4, $p = 0,002$; Z-критерий шейки бедра, $p < 0,001$; Z-критерий проксимального отдела бедра, $p = 0,002$) в подгруппе пациентов с СД 1-го типа и наличием ОПП 2–3-й степени в сравнении с подгруппой пациентов без ОПП. Разработана статистическая модель оценки риска возникновения ОПП 2–3-й степени у пациентов с СД 1-го типа на основании комплексной оценки состояния МПК в шейке бедра и суточной дозы инсулина на кг массы тела. ☺

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med.* 2015;32(9):1134–42. doi: 10.1111/dme.12734.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(1):45–55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
- Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop.* 2016;40(6):1299–307. doi: 10.1007/s00264-016-3146-y.
- Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, Salko OB, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1635–40. doi: 10.2337/dc12-1355.
- Ялочкина ТО, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Анциферов МБ, Дзеранова ЛК, Мельниченко ГА. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска. *Сахарный диабет.* 2016;19(5):359–65. doi: 10.14341/DM7796.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427–44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
- Crans GG, Genant HK, Krege JH. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone.* 2005;37(2):175–9. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.003.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320–3. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
- Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int.* 1999;10(3):214–21. doi: 10.1007/s001980050218.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- The International Society for Clinical Densitometry. Official Positions 2015 ISCD Combined: Adult and Pediatric [Internet]. 2015. 24 p. Доступно на: <https://iscd.app.box.com/v/OP-ISCD-2015-Adult>. Дата обращения: 15.05.2017.
- Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с.
- Zhukouskaya VV, Shepelkevich AP, Chiodini I. Bone health in type 1 diabetes: where we are now and how we should proceed. *Advances in Endocrinology.* 2014;2014:982129. doi: 10.1155/2014/982129.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137–48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
- Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1996;11(7):984–96. doi: 10.1002/jbmr.5650110716.
- Шепелькевич АП, Кабак СЛ, Рогов ЮИ, Кабак НС, Лебедь ОА. Морфологические изменения костной ткани при сахарном диабете 1-го типа. *Военная медицина.* 2011;(4):68–73.
- Трухачева НВ. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета STATISTICA. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 384 с.

References

- Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med.* 2015;32(9):1134–42. doi: 10.1111/dme.12734.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(1):45–55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
- Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop.* 2016;40(6):1299–307. doi: 10.1007/s00264-016-3146-y.
- Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, Salko OB, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1635–40. doi: 10.2337/dc12-1355.
- Yalochkina TO, Belaya JE, Rozhinskaya LY, Antsiferov MB, Dzeranova LK, Melnichenko GA. Bone fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(5):359–65. Russian. doi: 10.14341/DM7796.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with



- type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427–44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
7. Crans GG, Genant HK, Krege JH. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone.* 2005;37(2):175–9. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.003.
 8. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320–3. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
 9. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int.* 1999; 10(3):214–21. doi: 10.1007/s001980050218.
 10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
 11. The International Society for Clinical Densitometry. Official Positions 2015 ISCD Combined: Adult and Pediatric [Internet]. 2015. 24 p. Available at: <https://iscd.app.box.com/v/OP-ISCD-2015-Adult>. Date of access: 15.05.2017.
 12. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA applied software. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p. Russian.
 13. Zhukouskaya VV, Shepelkevich AP, Chiodini I. Bone health in type 1 diabetes: where we are now and how we should proceed. *Advances in Endocrinology.* 2014;2014:982129. doi: 10.1155/2014/982129.
 14. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9): 1137–48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
 15. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1996;11(7):984–96. doi: 10.1002/jbmr.5650110716.
 16. Shepel'kevich AP, Kabak SL, Rogov Yul, Kabak NS, Lebed' OA. Morphological abnormalities of the bone tissue in type 1 diabetes mellitus. *Voennaya meditsina.* 2011;(4):68–73. Russian.
 17. Trukhacheva NV. Mathematical statistics in medico-biological trials with the use of STATISTICA software package. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 384 p. Russian.

Assessment of the risk of osteoporotic vertebral fractures of the 2nd and 3rd degree in women in reproductive age and men under 50 with type 1 diabetes mellitus

Vodyanova O.V.¹

Rationale: Patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) have higher rates of any fractures than those without diabetes. **Aim:** To identify significant predictors of the osteoporotic vertebral fractures of the 2nd and 3rd degrees and to develop a statistical model for the risk assessment in DM1 patients. **Materials and methods:** 97 DM1 patients and 77 control aged below 50 participated in this cross-sectional study. Multiple logistic regressions were used to assess the risk of osteoporotic vertebral fractures of the 2nd and 3rd degrees in DM1 patients. **Results:** Patients with DM1 had a statistically significantly lower bone mineral density (BMD) (Z-criterion) in all areas of the axial skeleton, compared to that in the control group ($p < 0.001$). Osteoporotic vertebral fractures were significantly more frequent ($p = 0.0385$) in DM1 patients than in the controls. The subgroup of DM1 patients with osteoporotic vertebral fractures ($n = 8$) had higher daily insulin requirement per kg of bodyweight compared to that in the subgroup of the patients without fractures ($n = 89$; $p = 0.029$), as well as lower axial BMD (Z-criterion L1–L4, $p = 0.002$;

femoral neck Z-criterion, $p < 0.001$; proximal femoral Z-criterion, $p = 0.002$). We developed a statistical regression equation model including two parameters: 1) presence or absence of low femoral neck BMD based on the dual X-ray absorptiometry, 2) daily insulin requirement per kg of bodyweight. **Conclusion:** The statistical model has the sensitivity of 87% and specificity of 75% to predict that the DM1 patients would have low or high risk of osteoporotic vertebral fractures of the 2nd and 3rd degree.

Key words: type 1 diabetes mellitus, osteoporotic vertebral fractures, logistic regression

For citation: Vodyanova OV. Assessment of the risk of osteoporotic vertebral fractures of the 2nd and 3rd degree in women in reproductive age and men under 50 with type 1 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):658–64. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-658-664.

Received 23 October 2017;
accepted 29 November 2017

Vodyanova Olga V. – Postgraduate Student, Chair of Diagnostic Radiology¹
✉ 7–50 Goretskogo street, Minsk, 220013, Belarus.
Tel.: +375 (29) 130 42 80. E-mail: olka-vip@tut.by

Conflicts of Interest

The author declares that she has no conflict of interest.

¹Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; 3/3 P. Brovki street, Minsk, 220013, Belarus



Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин

Ребров Б.А.¹

Ребров Борис Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины факультета последипломного образования¹
✉ 91045, г. Луганск, квартал им. 50-летия Оборона Луганска, 1 А, Украина.
Тел.: +38 (099) 737 39 53.
E-mail: fpdo@mail.ru

Рецидивы инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (ИМП) в последние годы встречаются все чаще. С проблемой рецидивирующих ИМП сталкиваются врачи многих специальностей. Эффективность антибиотических препаратов ухудшается, нарастает антибиотикорезистентность. Настоящая обзорная статья посвящена профилактике ИМП и лечению больных с рецидивирующими ИМП. Рассмотрены факторы риска рецидивирующих ИМП у женщин при разделении на пре- и постменопаузальные группы. С учетом данных литературы и собственного опыта обсуждаются лечебные и профилактические мероприятия при указанных состояниях. Сегодня профилактические мероприятия при рецидивирующих ИМП затрагивают не только модификацию образа жизни, фитотерапию и повышение иммунной реактивности организма, но и вагинальную заместительную эстрогенную терапию у постменопаузальных женщин, иммунопрофилактику, нормализацию мочевого выделения, водный диурез, ацидификацию мочи, вагинальные аппликации лактобактерий, длительную низкодозовую и/или посткоитальную медикаментозную профилактику в различных комбинациях. Подчеркивается, что современные рекомендации по предупреждению рецидивирующих

ИМП в первую очередь ориентируются на мероприятия без использования антибиотиков. Однако обязательным условием для инициации режима профилактики является получение отрицательной уринокультуры после эрадикации патогена. Приводится перечень наиболее распространенных фитопрепаратов. Рассматривается вопрос об иммунопрофилактике и стимуляции специфического иммунного ответа, что считается новой стратегией в ведении больных с рецидивирующими ИМП. С точки зрения доказательной медицины характеризуются антибактериальные лекарственные средства. Личная гигиена и гигиена половой жизни – важное условие эффективной профилактики рецидивов ИМП и успешного лечения рецидивирующих ИМП.

Ключевые слова: рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, лечение, профилактика

Для цитирования: Ребров БА. Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):665–73. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-665-673.

Поступила 21.11.2016;
принята к публикации 30.11.2017

¹ Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 91045, г. Луганск, квартал им. 50-летия Оборона Луганска, 1 А, Украина

С начала XXI века все большее внимание врачей разных специальностей уделяется вопросу рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (ИМП). Если 20 лет назад рецидивы ИМП отмечались у 10% переболевших острой инфекцией [1], то сейчас – уже у 30% [2, 3]. И даже эта доля, скорее всего, занижена, так как около 50% больных с ИМП не обращаются к врачу [4]. С проблемой рецидивирующих ИМП сталкиваются врачи многих специальностей: урологи, нефрологи, гинекологи, терапевты, педиатры и др. [5]. Увеличение числа рецидивов ИМП и сложность ведения данной патологии связаны с нерациональным использованием антибиотиков и нарастающей невосприимчивостью (резистентностью) микробной флоры к ним [6], увеличением числа инструментальных вмешательств на мочевыводящих путях [7], расширением контингента женщин с девиантным сексуальным поведением [8, 9], частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями [2], самолечением и др. [10].

Эффективность антибиотических препаратов ухудшается, увеличивается антибиотикорезистентность [11]. В Европе резистентность *Escherichia coli* к цефалоспорином третьего поколения составляет в среднем 11,8%, к фторхинолонам – 22,3%. В США в период с 2007 по 2010 г. резистентность к фторхинолонам среди госпитализированных пациентов была 31,3% [12]. Наиболее эффективным антибиотиком против всех штаммов *E. coli* признан имипенем (100%), затем следуют эртапенем (99,98%) и нитрофурантоин (99,91%) [13]. В то же время эффективность некоторых наиболее распространенных препаратов снижается. Так, эффективность ампициллина составляет 96,42%, тетрациклина – 85,71%, амикацина – 71,42%, ципрофлоксацина – 67,85% и гентамицина – 58,71% [14].

Рецидивирующие ИМП обычно связаны с кишечной флорой. Наиболее частый возбудитель ИМП – уропатогенные штаммы *E. coli* (80–90%) [11, 15]. Патогенез рецидивирующих ИМП (М.Е. Terlizzi, 2017), возбудителем которых выступает *E. coli*, включает следующие фазы:

- а) колонизацию *E. coli* периуретральной и вагинальной областей;
- б) восхождение в просвет мочевого пузыря и рост клеток *E. coli* в моче в виде планктона;
- в) прилипание к поверхности и взаимодействие с системой защиты эпителия мочевого пузыря;

- г) формирование биопленки;
- д) инвазию и репликацию путем образования внутриклеточных бактериальных сообществ мочевого пузыря, где формируются покоящиеся внутриклеточные резервуары, находящиеся в уротелии;
- е) колонизацию почек и повреждение ткани хозяина с повышенным риском бактериемии / септицемии [4].

Важность вышеприведенных механизмов состоит в том, что рецидивирующие ИМП могут возникать не только (и не столько) вследствие повторного обсеменения из кишечника, а по причине постоянного «проживания» инфекции в мочевыводящих путях (периодически эта инфекция и вызывает рецидив заболевания). При рассмотрении основных звеньев патогенеза рецидивирующих ИМП, кроме микробного инфицирования, следует учитывать и две важнейшие составляющие – нарушение уродинамики и снижение иммунитета (как общего, так и местного).

Согласно определению Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU, 2016), к рецидивирующим ИМП относят рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее трех раз в год или двух раз за последние шесть месяцев. При беременности даже эпизоды бессимптомной бактериурии квалифицируют как ИМП и, соответственно, учитывают как рецидивы [16].

Важность проблемы рецидивирующих ИМП подчеркивается и тем, что новая европейская концепция классификации урологических инфекций начиная с 2012 г. предусматривает указание на степень риска именно подобного рода инфекций по системе ORENUC [3, 17, 18].

Основные факторы риска рецидивирующих ИМП, отмеченные EAU (2012–2016) [3, 16–18] и другими источниками [15, 19], показаны в таблице. Эти факторы риска подлежат рассмотрению врачом совместно с больной с целью их коррекции. Следует заметить, что в группу пременопаузальных факторов (см. табл.) не вошли такие серьезные факторы риска, как инструментальные исследования, операции и манипуляции на мочевыводящих путях. Именно инструментальные вмешательства (включая инстилляции) приводят к обсеменению мочевыводящих путей резистентной грамотрицательной флорой, в том числе *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [7], плохо поддающейся эрадикации и часто приводящей к рецидивам. В последние годы



в европейских руководствах как фактор риска рецидивирующих ИМП у пременопаузальных женщин фигурирует секреторный статус антигена группы крови. Будучи наследственной особенностью уротелия мочевыводящих путей [1, 3, 18], этот фактор является неустрашимым и практического значения не имеет.

Наиболее значимыми составляющими ведения больных с рецидивирующими ИМП следует признать эффективное лечение острой инфекции мочеполовых путей с эрадикацией патогена и, в последующем, инициацию режима профилактики.

Перед инициацией режима профилактики необходимо полное урологическое и визуализирующее дообследование (урография, цистоскопия, компьютерная томография и т.п.), включая консультации специалистов (гинеколог, эндокринолог, нефролог и др.) при необходимости.

Профилактическая терапия, направленная на предупреждение рецидивов, предполагает следующие мероприятия (EAU, 2016, с дополнениями):

- 1) модификация образа жизни;
- 2) фитотерапия;
- 3) вагинальная заместительная эстрогенная терапия у постменопаузальных женщин;
- 4) иммунопрофилактика;
- 5) нормализация мочевыделения;
- 6) водный диурез;
- 7) ацидификация мочи;
- 8) вагинальные аппликации лактобактерий;
- 9) повышение иммунной реактивности организма;
- 10) длительная низкодозовая профилактика;
- 11) посткоитальная профилактика;
- 12) комбинированная профилактика.

Подчеркнем: современные рекомендации по предупреждению рецидивирующих ИМП в первую очередь ориентируются на мероприятия без использования антибиотиков [3, 4].

Важным условием эффективной профилактики рецидивов ИМП является получение отрицательной уринокультуры через 1–2 недели после эрадикации патогена. Еще одно необходимое условие для успешной профилактики и лечения рецидивирующих заболеваний мочеполового тракта – личная гигиена и гигиена половой жизни.

Фитотерапия широко используется для профилактики и лечения ИМП. Перечень фитопрепаратов, обладающих уроантисептическими и мочегонными свойствами, достаточно внушительный. Среди них наиболее широкое

Факторы риска рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у женщин

Пременопаузальные	Постменопаузальные
Сексуальное поведение	ИМП перед менопаузой
Промискуитет	Недержание мочи
Новый сексуальный партнер, более трех сексуальных контактов в неделю	Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов
Использование спермицидов	Цистоцеле
ИМП у матери	Повторная катетеризация
ИМП в течение беременности	Увеличение объема остаточной мочи

ИМП – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей

распространение получили алтей, брусника, бузина черная, василек полевой, девясил, зверобой, земляника, клюква, крапива, кубышка желтая, кукурузные рыльца, листья березы, можжевельник, хвощ полевой, ромашка, рябина, спорыш, толокнянка, тополь черный, тысячелистник и др. Важность фитотерапии при ведении больных рецидивирующими ИМП подчеркивается и европейскими руководствами. Эффективность фитопрепаратов доказана рядом контролируемых исследований. В частности, доказательной базой обладает использование клюквенного сока в дозе 36 мг/сут и толокнянки [18, 20]. Имеются данные о 24 исследованиях эффективности клюквы с совокупным числом участников 4 473 [21]. Дизайн этих исследований весьма разнообразен: проведены и плацебоконтролируемые испытания, и комбинированные с использованием антибиотиков; изучались разные формы препарата – сок, таблетки, капсулы. Полученные результаты показывают эффективность клюквенного сока при профилактике рецидивирующих ИМП, сопоставимую с антибиотиками. Однако большинство достоверных данных получено именно по клюквенному соку, тогда как выводы об эффективности таблеток и капсул – неубедительны [21]. Установлено, что клюква содержит полимерные фенолы, катехины и проантоцианидины, более известные у нас как танины, а также маннозу. Танины достоверно уменьшают адгезию *E. coli* к клеткам уротелия. Разные исследователи называют в качестве апробированной эффективной суточной дозы клюквы 36–72 мг [2, 19]. Однако следует учесть, что 72 мг – количество не ягод (концентрата, сока и т.п.), а таниноподобного вещества “particularly rich in A-type linkages”, выделенного из клюквы,

следовательно, суточное количество ягод должно быть больше [22]. Отметим: положительные результаты применения клюквы не всегда подтверждаются, и препараты, ее содержащие, пока еще остаются на уровне биологически активных добавок (БАД) [3]. При проведении противорецидивной терапии следует помнить о том, что ряд фитопрепаратов по типу/категории относятся к лекарственным препаратам (Канефрон, Фитолизин, Цистон и др.), а многие, в том числе содержащие клюкву, – к БАДам. Принимая решение об использовании БАДов, необходимо обращать внимание на содержание в них клюквы. Так, в наиболее распространенных «клюквосодержащих» БАДах этот показатель колеблется от 40 до 80 мг (Нованефрон, Клюква, Cranberry и т.п.). В то же время в БАДах типа Cranberry Concentrate содержится 100 мг концентрата клюквы и 440 мг порошка клюквы. Как известно, танины находятся не только в клюкве, но и в других растениях, традиционно относимым к уроантисептикам, например, в зеленом чае [4].

Использование эстрогенов – необходимый раздел лечения рецидивирующих ИМП, особенно у постменопаузальных женщин. Вагинальный эпителий и его кислое микроокружение обеспечивают ингибирование бактериального роста кишечных микроорганизмов. Эстроген считается важным модулятором роста и дифференцировки клеток уротелия. Низкие уровни эстрадиола после менопаузы способствуют развитию рецидивирующих ИМП. Повышение целостности уротелия уменьшает образование пассивных внутриклеточных резервуаров *E. coli* в качестве источника рецидивирующих инфекций [23]. Важно помнить, что для снижения риска ИМП эффективно применение только влагалищного, но не перорального эстрогена [3].

Иммунопрофилактика и стимуляция специфического иммунного ответа – новая стратегия в ведении больных с ИМП [3]. Однако существует опасение, что использование вакцин может в первую очередь изменить популяции различных штаммов *E. coli* в кишечнике и лишь во вторую очередь повлиять на *E. coli* в просвете мочевого пузыря. Кроме того, использование вакцины более эффективно для лечения инфекций верхних, а не нижних мочевых путей [24]. В настоящее время существует ряд иммунотерапевтических продуктов, таких как Uro-Vaxom (в России зарегистрирован под названием «Уро-Ваксом»), Urostim, Urvakol и др. Однако убедительная доказательная база существует только по препарату OM-89 (Uro-Vaxom). Его применение

способствует уменьшению числа рецидивов вдвое и рекомендуется EAU с 2013 г. [18]. Препарат содержит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*, обеспечивает иммуноактивную профилактику за счет активизации собственных защитных сил организма и показал существенное уменьшение рецидивов ИМП. Для профилактики рецидивов ИМП Uro-Vaxom применяют по 1 капсуле утром, натощак, в течение 1–3 месяцев.

В 2017 г. EAU рекомендовала к использованию вагинальную вакцину Urovac (вагинальные суппозитории), доказавшую свою эффективность в контролируемых исследованиях. Первичная иммунизация с последующей ревакцинацией снижает частоту рецидивов ИМП. В России зарегистрирована вакцина СолкоУровак (Solco Urovac), состоящая из 10 штаммов инактивированных уропатогенных бактерий. Шесть серотипов *E. coli* и штаммы *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis* составляют вакцину, которую вводят в виде вагинального суппозитория [25]. Тем не менее не все врачи разделяют оптимизм EAU в отношении вагинальных вакцин. Так, М.А. Веерроот и соавт. (2013) показали, что вагинальная вакцина (Urovac) способствовала лишь незначительному сокращению рецидивирующих ИМП и вызвала вагинальное раздражение у 28% пациенток [26]. Сегодня в аптечной сети можно приобрести вакцину Solco Urovac только для парентерального введения (внутримышечно) – с тем же набором штаммов, однако ее эффективность пока не достаточно изучена [3]. При назначении вакцин следует учитывать, что они эффективны только в случае периодически повторяющихся иммунизаций [2].

Нарушения выделения (пассажа) мочи на любом уровне относят к функциональным нарушениям, создающим условия для рецидивирующих ИМП. В этой связи нормализация пассажа мочи признана необходимой составляющей лечения обострений и профилактики ИМП. Следует подчеркнуть, что патогенная микрофлора, в том числе *E. coli*, при колонизации мочеточников приводит к нарушению тока мочи. Следовательно, при рецидивирующих ИМП нарушения пассажа мочи обязательно будут у всех пациентов [27]. В ряде случаев тщательное исследование мочевыводящих путей позволяет установить анатомические изменения (врожденные или приобретенные), которые нужно стремиться устранить [2]. При наличии функциональных нарушений следует исходить из положения о том, что основными



являются рефлюксы, для устранения которых достаточно использования спазмолитиков мотропного ряда (дротаверин и т.п.) или специальных уроспазмолитиков (например, Ависан и т.п.). При доказанном везикоуретральном рефлюксе и в отсутствие органической обструкции мочевыводящей системы показано назначение специальных спазмолитиков детрузора мочевого пузыря (оксибутинин, толтеродин, солифенацин и т.п.) [19].

Водный диурез и/или функциональная пассивная гимнастика почек в той или иной степени всегда используются при ведении больных с рецидивирующими ИМП [28]. Подчеркнем, что большой ток мочи и улучшение уродинамики приводят к смыванию патогенной флоры, колонизирующей почки и мочеточники, и устраняют последствия колонизации мочеточников и паренхимы почек, нарушая нормальный поток мочи [27]. Полиурия способствует включению в деятельность большего количества нефронов. При этом происходит усиление диуреза, почечного кровотока и повышается концентрация антибиотиков в почечной ткани. Для усиления диуреза обычно используются петлевые диуретики в малых дозах 1–2 раза в неделю. При использовании фитопрепаратов с мочегонными свойствами назначение диуретиков нецелесообразно.

Ацидификация мочи/смена pH в интерстиции почек создает неблагоприятные условия для развития микроорганизмов. При рецидивирующих ИМП целесообразно вначале назначение продуктов, преимущественно подкисляющих мочу (хлеб, мучные изделия, мясо, яйца), клюквенного и брусничного морса. При этом добиваются снижения pH < 6 в течение 2 недель. Подкислению мочи также способствуют цианокобаламин (витамин B₁₂), фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, метионин. Ацидификацию рекомендуют сроком до двух недель. Затем на 2 недели назначают подщелачивающую диету (овощи, фрукты, молоко), прием внутрь щелочных минеральных вод (гидрокарбонатно-натриевых). Для подщелачивания мочи употребляют яблоки, груши, малину и комплексные официальные фитопрепараты (например, Канефрон). Возможно использование цитратных смесей (Блемарен и т.п.) [28].

В практике американских врачей-урологов и, в последние годы, российских широкое распространение получило стентирование мочеточников [19]. При принятии решения о его проведении необходимо помнить о том, что стентирование

мочеточников – временное мероприятие, которое назначается по жестким показаниям и требует обязательного медикаментозного сопровождения.

У женщин с рецидивирующими ИМП часто обнаруживаются изменения вагинального и/или периуретрального микробиоценоза. Ранее пробиотики широко использовались в качестве альтернативных подходов к уменьшению рецидивов ИМП [29]. *Lactobacillus* обладают таким важным свойством, как способность очищать потенциальные резервуары уропатогенной *E. coli*. Механизмы действия *Lactobacillus* неясны и включают образование пероксида водорода и подкисление среды, образование поверхностно-активных веществ и антиадгезивных молекул, стимуляцию местного иммунитета и др. Результаты, полученные в контролируемых исследованиях, противоречивы. В любом случае при клинических проявлениях вагинита/уретрита при рецидивирующих ИМП пробиотики следует использовать, применяя только местные (вагинальные) препараты. Назначение пероральных пробиотиков при рецидивирующих ИМП дает худший результат [2, 3].

Снижение иммунного ответа организма и другие факторы риска рецидивирующих ИМП часто приводят к развитию грибковых вагинитов, которые, в свою очередь, способствуют пролонгации вялотекущей бактериальной инфекции. Большое число публикаций посвящено изучению эффективности вагинальных аппликаций лактобактерий. Бактерии рода *Lactobacillus* способны размножаться в урогенитальном тракте и вытеснять патогенные микроорганизмы. Однако доказательная база данного метода лечения достаточно слабая. Более эффективны внутривлагалищные пробиотики, содержащие *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. Пероральные пробиотики и в этом случае неэффективны [3].

Повышение иммунной реактивности организма рассматривается в отечественной и зарубежной литературе, но не имеет доказательной базы [28]. Этот метод часто используется практикующими врачами и имеет патофизиологическое обоснование. В целях повышения реактивности организма рекомендуются поливитаминные и минеральные сбалансированные комплексы (например, Дуовит, Олиговит, Мультитабс и др.), а также адаптогены/стимуляторы фагоцитоза (настойка женьшеня, китайского лимонника, экстракт левзеи, экстракт элеутерококка и др.) курсами по 2 недели. Возможно использование диоксометилтетрагидропиримидина перорально и вагинально [2, 4].



В настоящее время продолжают исследования по изучению других видов профилактики рецидивирующих ИМП. В частности, показана хорошая эффективность D-маннозы в суточной дозе 2 г при наличии мультирезистентных штаммов *E. coli* [4]. Но механизмы действия препарата, кроме диуретического (метаболит маннозы – маннитол – осмодиуретик), неясны, и число исследований ограничено. В связи с этим EAU пока не видит возможности практического применения препарата [3].

Интересно отметить, что, как установлено в исследованиях у детей и пременопаузальных женщин, дефицит витамина D коррелирует с более высокой частотой и тяжестью ИМП. Это свидетельствует о многообещающей роли витамина D (vit. D₃) в качестве потенциального дополнения к профилактике ИМП [30].

Ряд исследований показал эффективность для профилактики рецидивирующей ИМП эндоскопических инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата [31], гепарина в сочетании с местным анестетиком [2] и др. Вместе с тем большая частота инструментальных вмешательств в области нижних мочевыводящих путей часто «сводит на нет» пользу от улучшения состояния уретерия. Именно поэтому сегодня не существует общепринятой рекомендации по данному методу лечения [3, 18].

Если мероприятия по модификации образа жизни и виды лечения без использования антибиотиков оказываются не эффективными, то только в этих случаях следует рассмотреть антибиотикопрофилактику. Это правило основывается на намерении предотвратить нежелательные явления и побочные эффекты, которые может вызвать длительное и часто бессистемное использование антибиотиков [32].

Перечислим непрерывные режимы антибактериальной профилактики для женщин с рецидивирующими ИМП (EAU, 2013–2016) [3, 16, 18]:

- триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг × 1 раз/сут;
- триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг × 3 раза/нед;
- нитрофурантоин 50–100 мг × 1 раз/сут;
- цефаклор 250 мг × 1 раз/сут;
- цефалексин 125 мг × 1 раз/сут;
- норфлоксацин 200 мг × 1 раз/сут;
- ципрофлоксацин 125 мг 1 раз/сут;
- фосфомицин 3 г 1 раз/10 сут.

Ниже приведены посткоитальные режимы антибактериальной профилактики для женщин с рецидивирующими ИМП (EAU 2013–2016) [3, 16, 18]:

- триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг;
- триметоприм/сульфаметоксазол 80/400 мг;
- нитрофурантоин 50–100 мг;
- цефалексин 250 мг;
- норфлоксацин 200 мг;
- ципрофлоксацин 125 мг;
- офлоксацин 100 мг.

Говоря о предлагаемых режимах профилактики, отметим: не все указанные в них препараты реально применимы в нашем регионе. Так, уже более 10 лет американские, а затем и европейские руководства констатируют, что в Восточной Европе, Израиле и Бангладеш резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу составляет от 30 до 50% [6, 16, 33] и, следовательно, использование данного препарата малоэффективно. EAU также указывает на высокую резистентность флоры к монофторхинолонам, в частности, к норфлоксацину и офлоксацину. Большинство простых монофторхинолонов (за исключением ципрофлоксацина) с 2012 г. EAU признает неэффективными при лечении цистита и не рекомендует к применению [3, 17]. Внесение указанных препаратов в сводные таблицы связано с проведением доказательных исследований именно в режиме профилактики в период с 1990 по 2000 г., а повторных современных исследований, подтверждающих их неэффективность, не проводилось. Эти же подходы с высокой степенью вероятности применимы и для России. Доказательных клинических исследований в нашем регионе не проводилось, однако клинические наблюдения свидетельствуют о низкой эффективности указанных препаратов. Ретроспективный анализ, проводившийся по данным европейских публикаций, показал, что наиболее часто для эмпирической терапии используется ципрофлоксацин (76%) [34]. Однако резистентность *E. coli* к ципрофлоксацину достаточно высока – 32,15% [14]. Продолжительность низкодозового лечения составляет 3–6 месяцев. Препараты назначаются, как правило, на ночь. Посткоитальное лечение у женщин рекомендуется проводить при четкой связи рецидива ИМП длительностью до 5 лет с половым актом [3, 19]. Растущая резистентность микробной флоры заставляет врачей не только искать новые антибактериальные препараты, но и вспоминать ранее использовавшиеся. Так, в последнее время вырос интерес к препарату гексаметилентетрамину, использовавшемуся при рецидивирующих ИМП более 100 лет [35]. При этом необходимо помнить о том, что препарат успешно работает только в кислой среде.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Разумеется, изолированное медикаментозное лечение не дает стойкого эффекта без модификации образа жизни, включающей личную гигиену и гигиену половой жизни.

В заключение отметим: ведение больных с рецидивирующими ИМП – сложный

и многосторонний процесс, требующий настойчивости и внимания врача, с одной стороны, и высокой степени приверженности к лечению больной, с другой стороны. Только в этом случае последовательное, поэтапное и комбинированное лечение даст положительные результаты. ©

Литература

1. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol*. 2001;40(5):576–88.
2. Зайцев АВ, Касян ГР, Спивак ЛГ. Цистит. Урология. 2016;(3 Прилож):18–27.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections [Internet]. European Association of Urology; 2015 [cited 2017 Nov 23]. 86 p. Доступно на: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
4. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
5. Дядык АИ, Колесник НА. Инфекции почек и мочевыводящих путей. Донецьк: Регіон; 2003. 400 с.
6. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):985–90.
7. Cai T, Verze P, Brugnoli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, Lanzafame P, Malossini G, Wagenlehner FM, Mirone V, Bjerklund Johansen TE, Pickard R, Bartoletti R. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. *Eur Urol*. 2016;69(2):276–83. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.010.
8. Пасечников СП. Цистит: етіопатогенез, класифікація, клінічна картина, діагностика, лікування. Український медичний часопис. 2016;(4):34–6.
9. Bjerklund Johansen TE, Bonkat G, Cai T, Tandrogu Z, Wagenlehner F, Grabe M. Grey zones in the field of urinary tract infections. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):460–2. doi: 10.1016/j.euf.2016.03.012.
10. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2009 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Доступно на: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2009.pdf>.
11. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolff S, Krull M, Guberina H, Bienholz A, Wilde B, Becker S, Ross B, Anastasiou OE, Kribben A, Witzke O. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):164. doi: 10.1186/s12882-017-0580-z.
12. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):81–7. doi: 10.1016/j.eursup.2016.04.003.
13. İdil N, Candan ED, Yousefi Rad A, Aksöz N. High trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in ciprofloxacin-resistant Escherichia coli strains isolated from urinary tract infection. *Minerva Biotech*. 2016;28(3):159–63.
14. Habibi A, Khameneie MK. Antibiotic resistance properties of uropathogenic Escherichia coli isolated from pregnant women with history of recurrent urinary tract infections. *Trop J Pharm Res*. 2016;15(8):1745–50. doi: 10.4314/tjpr.v15i8.21.
15. Перепанова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Синякова ЛА, Винаров АЗ, Дутов ВВ, Зайцев АВ, Павлов АЮ, Авдошин ВП. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М.; 2014.
16. Pickard R, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Bonkat G, Bruyère F, Çek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B, Cai T, Köves B, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. Guidelines on urological infections [Internet]. European Association of Urology; 2016 [cited 2017 Nov 23]. 16 p. Доступно на: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016-1.pdf>.
17. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2012 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Доступно на: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-infections-2012.pdf>.
18. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2013 [cited 2017 Nov 23]. 106 p. Доступно на: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
19. Гаджиева ЗК, Казилев ЮБ. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016;(3 Прилож):65–76.
20. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
21. Freire Gde C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(5):363. doi: 10.1590/1516-3180.20131315T1.
22. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(9):1379–86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8.
23. Lüthje P, Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(1). pii: E13. doi: 10.3390/pathogens5010013.
24. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med*. 2016;22(11):946–57. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
25. Carraro-Eduardo JC, Gava IA. Use of vaccines for prophylaxis of urinary tract infections. *J Bras Nefrol*. 2012;34(2):178–83. doi: 10.1590/S0101-28002012000200011.
26. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190(6):1981–9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
27. Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangskou M, Binkley J, Dodson K, Raivio TL, Hultgren SJ. Dysregulation of Escherichia coli α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(8):E871–80. doi: 10.1073/pnas.1500374112.



28. Ребров БА. Инфекции мочевой системы. В: Ребров БА, ред. Патология внутренних органов и беременность: учебное пособие. Донецк: Видавник Заславський А.Ю.; 2010. с. 264–95.

29. Zacchè MM, Giarenis I. Therapies in early development for the treatment of urinary tract inflammation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(5):531–40. doi: 10.1517/13543784.2016.1161024.

30. Övünç Hacıhamdioğlu D, Altun D, Hacıhamdioğlu B, Çekmez F, Aydemir G, Kul M, Müftüoğlu T, Süleymanoğlu S, Karademir F. The association between serum 25-hydroxy vitamin d level and urine cathelicidin in children with a urinary

tract infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):325–9. doi: 10.4274/jcrpe.2563.

31. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans – a review. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(1):9–18. doi: 10.1002/nau.22256.

32. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):95–101. doi: 10.1016/j.eursup.2016.04.007.

33. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society

of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643–54. doi: 10.1086/427507.

34. Parish A, Holliday K. Long-term care acquired urinary tract infections' antibiotic resistance patterns and empiric therapy: a pilot study. *Geriatr Nurs*. 2012;33(6):473–8. doi: 10.1016/j.gerinurse.2012.05.003.

35. Matulay JT, Mlynarczyk CM, Cooper KL. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016;11(1):53–60. doi: 10.1007/s11884-016-0351-x.

References

- Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)*. *Eur Urol*. 2001;40(5):576–88.
- Zaitsev AV, Kasyan GR, Spivak LG. Cystitis. *Urologiia*. 2016;(3 Suppl):18–27. Russian.
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2015 [cited 2017 Nov 23]. 86 p. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
- Terlizzi ME, Griboaldo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
- Dyadyk AI, Kolesnik NA. Renal and urinary tract infections. Donetsk: Region; 2003. 400 p. Russian.
- Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):985–90.
- Cai T, Verze P, Brugnolli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, Lanzafame P, Malossini G, Wagenlehner FM, Mirone V, Bjerklund Johansen TE, Pickard R, Bartoletti R. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. *Eur Urol*. 2016;69(2):276–83. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.010.
- Pasechnikov SP. Cystitis: etiopathogenesis, classification, clinical features, diagnosis, treatment. *Ukrainian Medical Journal*. 2016;(4):34–6. Ukrainian.
- Bjerklund Johansen TE, Bonkat G, Cai T, Tandogdu Z, Wagenlehner F, Grabe M. Grey zones in the field of urinary tract infections. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):460–2. doi: 10.1016/j.euf.2016.03.012.
- Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2009 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2009.pdf>.
- Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolf S, Krull M, Guberina H, Bienholz A, Wilde B, Becker S, Ross B, Anastasiou OE, Kribben A, Witzke O. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):164. doi: 10.1186/s12882-017-0580-z.
- Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):81–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.003>.
- İdil N, Candan ED, Yousefi Rad A, Aksöz N. High trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in ciprofloxacin-resistant Escherichia coli strains isolated from urinary tract infection. *Minerva Biotec*. 2016;28(3):159–63.
- Habibi A, Khameneie MK. Antibiotic resistance properties of uropathogenic Escherichia coli isolated from pregnant women with history of recurrent urinary tract infections. *Trop J Pharm Res*. 2016;15(8):1745–50. doi: 10.4314/tjpr.v15i8.21.
- Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA, Vinarov AZ, Dutov VV, Zaytsev AV, Pavlov AY, Avdoshin VP. Antimicrobial therapy and prevention of infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. *Russian clinical guidelines*. Moscow; 2014. Russian.
- Pickard R, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Bonkat G, Bruyère F, Çek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B, Cai T, Köves B, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. Guidelines on urological infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2016 [cited 2017 Nov 23]. 16 p. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016-1.pdf>.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2012 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-infections-2012.pdf>.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2013 [cited 2017 Nov 23]. 106 p. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
- Gadzhieva ZK, Kazilov YuB. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urologiia*. 2016;(3 Suppl):65–76. Russian.
- Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
- Freire Gde C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(5):363. doi: 10.1590/1516-3180.20131315T1.
- Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(9):1379–86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8.
- Lüthje P, Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(1). pii: E13. doi: 10.3390/pathogens5010013.
- McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends*



- Mol Med. 2016;22(11):946–57. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
25. Carraro-Eduardo JC, Gava IA. Use of vaccines for prophylaxis of urinary tract infections. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):178–83. doi: 10.1590/S0101-28002012000200011.
26. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981–9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
27. Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J, Dodson K, Raivio TL, Hultgren SJ. Dysregulation of *Escherichia coli* α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(8):E871–80. doi: 10.1073/pnas.1500374112.
28. Rebrov BA. Urinary tract infections. In: Rebrov BA, editor. *Visceral pathology and pregnancy.* Donetsk: Vidavnik Zaslavskiy AYU; 2010. p. 264–95.
29. Zacchè MM, Giarenis I. Therapies in early development for the treatment of urinary tract inflammation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(5):531–40. doi: 10.1517/13543784.2016.1161024.
30. Övünç Hacıhamdioğlu D, Altun D, Hacıhamdioğlu B, Çekmez F, Aydemir G, Kul M, Müftüoğlu T, Süleymanoğlu S, Karademir F. The association between serum 25-hydroxy vitamin d level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(3):325–9. doi: 10.4274/jcrpe.2563.
31. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans – a review. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(1):9–18. doi: 10.1002/nau.22256.
32. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):95–101. doi: 10.1016/j.eursup.2016.04.007.
33. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643–54. doi: 10.1086/427507.
34. Parish A, Holliday K. Long-term care acquired urinary tract infections' antibiotic resistance patterns and empiric therapy: a pilot study. *Geriatr Nurs.* 2012;33(6):473–8. doi: 10.1016/j.gerinurse.2012.05.003.
35. Matulay JT, Mlynarczyk CM, Cooper KL. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016;11(1):53–60. doi: 10.1007/s11884-016-0351-x.

Modern approaches to the management of recurrent urinary tract infections in women

Rebrov B.A.¹

In the recent years, relapses of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract (UTI) have become more common. Doctors in many specialties face the problem of recurrent UTIs. The effectiveness of antibiotics is worsening, while antibiotic resistance is increasing. This review article deals with prevention and treatment of patients with recurrent UTIs. Risk factors for recurrent UTIs are reviewed separately for women in their pre- and post-menopausal age. Based on the literature and our own experience, we discuss therapeutic and preventive measures for these disorders. Today, preventive measures for recurrent UTIs involve not only lifestyle modification, herbal treatments and improvement of immune response, but also vaginal estrogen replacement therapy in post-menopausal women, immune prophylaxis, normalization of urinary output, water-induced diuresis, urine acidification, vaginal application of the lactobacilli, long-term low-dose and/or postcoital drug prophylaxis in various combinations. It is emphasized, that current guidelines on the prevention of recurrent UTIs are primarily focused on non-antibiotic measures. However, the necessary

prerequisite or initiation of any prevention regimen is a negative urine culture after the eradication of the pathogen. A list of the most common herbal preparations is included into the review. Immunoactive prophylaxis and stimulation of an individual immune response is considered to be a new strategy in the management of patients with recurrent UTIs. Characteristics of antibacterials are given from the evidence-based perspective. Individual and sexual hygiene are both important conditions for the successful prevention of UTI relapses and successful treatment of recurrent UTIs.

Key words: recurrent urinary tract infections, treatment, prophylaxis

For citation: Rebrov BA. Modern approaches to the management of recurrent urinary tract infections in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):665–73. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-665-673.

Received 21 November 2016;
accepted 30 November 2017

Rebrov Boris A. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Postgraduate Faculty¹
✉ 1 A 50-let Oborony Luganska kvartal, Lugansk, 91045, Ukraine. Tel.: +38 (099) 737 39 53.
E-mail: fpdo@mail.ru

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹Lugansk State Medical University St. Luke; 1 A 50-let Oborony Luganska kvartal, Lugansk, 91045, Ukraine



Роль фактора, индуцированного гипоксией, в регулировании кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации в условиях скомпрометированной микроциркуляции

Измайлов С.Г.^{1,2} • Бесчастнов В.В.^{1,2} • Рябков М.Г.^{1,2} • Леонтьев А.Е.^{1,2} • Лукоянычев Е.Е.^{1,2} • Багрянцев М.В.^{1,2} • Орлинская Н.Ю.²

Измайлов Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней^{1,2}

Бесчастнов Владимир Викторович – д-р мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней^{1,2}

Рябков Максим Георгиевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней^{1,2}

Леонтьев Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней^{1,2}

Лукоянычев Егор Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней^{1,2}

Багрянцев Максим Владимирович – аспирант кафедры хирургических болезней^{1,2}

✉ 605157, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а – 303, Российская Федерация.

Тел.: +7 (910) 132 03 99.

E-mail: maks-bagryancev@mail.ru

Орлинская Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии²

Целью обзорной статьи стал поиск ответа на клинически важный вопрос о механизмах регуляции активности репаративной регенерации в гипоксических условиях и возможности воздействия на этот процесс. В исследованиях последних лет компенсированная гипоксия характеризуется как триггер, запускающий процессы регенерации, при этом центральным регулирующим фактором выступает цитокин HIF-1 (англ. hypoxia-inducible factor-1). Изменение концентрации этого протеина модулирует клеточную миграцию, ангиогенез и эпителиально-мезенхимальную интеграцию, стимулирует пролиферацию клеток эндотелия и фибробластов, играя основную роль в стимуляции заживления ран, особенно при исходно скомпрометированной микроциркуляции, например, на фоне сахарного диабета.

Ключевые слова: репаративная регенерация, HIF-1α, скомпрометированная микроциркуляция

Для цитирования: Измайлов СГ, Бесчастнов ВВ, Рябков МГ, Леонтьев АЕ, Лукоянычев ЕЕ, Багрянцев МВ, Орлинская НЮ. Роль фактора, индуцированного гипоксией, в регулировании кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации в условиях скомпрометированной микроциркуляции. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):674–80. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-674-680.

Поступила 26.11.2016;

принята к публикации 10.11.2017

¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода» Минздрава России; 603157, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

В результате взаимодействия органа или ткани с внешней средой неизбежно возникают их повреждения, ответом на которые становится регенерация – восстановление анатомической целостности органа или ткани после гибели структурных элементов. К частному случаю регенерации относится заживление ран, представляющее собой сложный многоступенчатый процесс, требующий

пространственно-структурной и временной регуляции взаимодействия клеточных и внеклеточных компонентов. При этом одним из ведущих факторов как в повреждении тканей, так и в процессе заживления ран выступает гипоксия.

Целью настоящего обзора стал поиск ответа на клинически важный вопрос о механизмах регуляции активности репаративной регенерации в гипоксических условиях и возможности воздействия



на эти процессы. В качестве источников, использованных для поиска данных, служили электронные базы Pubmed и Cochrane Library. В дополнение к этому проводился ручной поиск в журналах по соответствующей тематике и просмотр статей, указанных в списках литературы.

Известно, что гипоксия, то есть состояние, при котором клетки и ткани неадекватно обеспечиваются кислородом и не в состоянии участвовать в важных биологических процессах, определяет и осложняет течение многих патологических состояний. Выделяют гипоксию экзогенного и эндогенного характера: экзогенная гипоксия характеризуется снижением парциального давления кислорода в атмосферном воздухе, а гипоксия эндогенного типа включает в себя дыхательную, циркуляторную (сердечно-сосудистую), гемическую и тканевую [1, 2]. Циркуляторная гипоксия может носить и системный (при недостаточности сердечно-сосудистой системы), и локальный характер. Локальная циркуляторная гипоксия возникает при нарушении периферического кровообращения (при тромбозе, эмболии), в зоне ишемии, воспаления и т.д. [3]. Итогом любого вида гипоксии, включая циркуляторную, становится накопление ионов водорода, нарастание явлений метаболического ацидоза, дефицит аденозинтрифосфата, дезорганизация дыхательных ассамблей, что может приводить к необратимым последствиям [4].

В последнее время в литературе появляется все большее число публикаций, характеризующих гипоксию как пусковой момент в процессах репаративной регенерации и выявляющих положительную роль компенсированной гипоксии в процессах заживления ран. Раневой процесс сопровождается сложными многокомпонентными взаимодействиями клеточных элементов с необходимостью взаимосвязи между клетками. При изучении раневого процесса среди биологически активных веществ белковой природы были выделены так называемые факторы роста – высокоспециализированные протеины, признанные мощными медиаторами множества биологических процессов, протекающих в организме. Эти белки, а также некоторые другие цитокины принимают непосредственное участие в регуляции ответа организма на гипоксическое состояние. В ответ на гипоксию макрофаги освобождают хемотаксические факторы и выделяют факторы, важные для миграции и пролиферации клеток, ведущие к восстановлению тканей. К ним относят фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (образования эмбриональной

сосудистой системы) и ангиогенеза (роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β) – мультифункциональный цитокин, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток [5, 6]. Важной составляющей раневого процесса считается формирование фиброзной ткани, которое инициируется миграцией фибробластов в область повреждения. Пролиферация и дифференцировка фибробластов также индуцируются различными факторами роста, например, FGF и TGF- β , а степень экспрессии и активности этих белков может быть увеличена с помощью гипоксической микросреды [5]. Таким образом, в процессе эволюции в условиях необходимости восстановления поврежденных тканей сформировались механизмы адаптации, функцией которых служит приведение к соответствию концентрации кислорода, метаболических и энергетических потребностей клетки [7, 8].

В условиях низкого парциального давления кислорода в тканях организм противодействует этому состоянию, пытаясь восстановить кислородный гомеостаз в гипоксической среде. Основным регулятором клеточного ответа на гипоксию признан белок, называемый фактором, индуцируемым гипоксией (англ. hypoxia-inducible factor – HIF). Этот протеин представляет собой гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из альфа и бета субъединиц. В отличие от HIF-1 β , концентрация которого не регулируется наличием или отсутствием кислорода [9, 10], концентрация HIF-1 α прямо зависит от напряжения кислорода: вне гипоксии HIF-1 α быстро распадается, при этом период полураспада составляет менее 10 минут [11]. HIF-1 α и HIF-1 β (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator – ARNT) образуют транскрипционный комплекс HIF-1, обеспечивающий клеточный ответ на уровне экспрессии генов. Содержание HIF-1 β в клетках поддерживается на постоянном уровне, а HIF-1 α в условиях нормоксии гидроксилируется с помощью пролилгидроксилаз (PHD) и связывается с продуктом гена *VHL* (белок Гиппеля – Линдау), что вызывает убиквитин-зависимую деградацию комплекса в протеосомах [12, 13]. Отсутствие доступного кислорода для гидроксирования стабилизирует HIF-1, увеличивая концентрацию этого белка и содействуя его транслокации в ядро клетки, где он активизирует целевые гены [14, 15], которые участвуют в адаптации клетки к гипоксии и выживании в условиях анаэробного гликолиза (VEGF и его

рецептора VEGFR2, ангиопоэтинов, NO-синтазы, PDGF-BB, TGF β 3, эндотелина-1, металлопротеиназы). Гипоксия увеличивает экспрессию HIF-1. Этот фактор служит в качестве датчика гипоксии и активирует компенсаторные и адаптивные механизмы. HIF-1 α , будучи фактором транскрипции, в условиях гипоксии накапливается в эндотелиальных клетках и может связываться с промотором гена *VEGF* и вызывать экспрессию этого гена [16]. Доказано, что HIF, регулируя процессы адаптации к гипоксии, принимает активное участие в репаративной регенерации при заживлении ран [17–20], при этом отмечается прямая зависимость между концентрацией HIF и скоростью заживления ран [17, 21].

С целью разработки новых схем лечения ран и ишемических заболеваний интенсивно исследуется активация HIF с помощью ингибирования фермента PHD. Показано, что блокированием гидроксилирования HIF-1 химическим путем можно устранить отрицательный эффект гипергликемии и улучшить процесс заживления ран [22, 23]. Для воздействия на процессы заживления диабетических ран путем химической модуляции цитокинов (включая HIF-1 α) исследовалась возможность использования лекарственного препарата дефероксамина [24]. Местное применение этого вещества способствовало усилению ангиогенеза и образованию коллагена в области дефекта тканей.

В поврежденной ткани регулирование ключевых процессов HIF-1 позволяет клетке эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям и мобилизовать резервы для репаративной регенерации. HIF-1 – интегральный регулятор гомеостаза кислорода в тканях. Он управляет сотнями генов-мишеней, в том числе *VEGF*, и белками, связанными с глюкозой и энергетическим метаболизмом [25]. HIF-1 α был определен в качестве критического регулятора ответа на ишемические повреждения у неблагополучных относительно статуса микроциркуляции пациентов (болеющих диабетом и пожилых) [26].

Чтобы лучше понять роль этого регулятора гипоксии в коже, исследователи генерировали и оценивали фибробласт-специфичный HIF-1 на генетически модифицированных мышах. При помощи генной инженерии были получены мыши с отсутствием HIF-1 α на фибробластах. В группе нокаут-мышей и контрольной группе моделировали кожный лоскут и оценивали заживление и кровоснабжение ран. Результаты эксперимента продемонстрировали статистически значимо худшие результаты реваскуляризации ишемической ткани и заживления раны у нокаут-мышей

по HIF-1, что свидетельствует об огромной роли этого цитокина в активности ангиогенеза и репаративной регенерации. Выполнено исследование [18], направленное на изучение влияния основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor – bFGF) в сочетании с HIF-1 на частоту выживаемости кожного лоскута у крыс. После формирования кожного лоскута животным основной группы внутрибрюшинно вводили bFGF и HIF-1 в течение 5 дней. На 5-й день лечения площадь некротических тканей была значительно меньше в основной группе. Полученные данные говорят о том, что сочетание bFGF и HIF-1 ингибирует окислительный стресс и действие воспалительных факторов и влияет на частоту выживания кожного лоскута у крыс. Цитокин bFGF в сочетании с HIF-1 также активирует уровень экспрессии белка циклооксигеназы и VEGF в кожных лоскутах. Установлено, что HIF-1 – ключевой регулятор транскрипции для нескольких факторов ангиогенеза [27]. Индукция HIF-1 α вызывает экспрессию генов-мишеней, включая *VEGF*. HIF-1 α играет важную роль в локализации или «самонаведении» эндотелиальных прогениторных клеток на поврежденные ткани, обладающие низким напряжением кислорода. Положительное влияние HIF на процесс эпителизации отмечено в работе J. Kalucka и соавт. [19].

Недостаточное снабжение клеток и тканей кислородом – характерная особенность такого патологического состояния, как сахарный диабет. Диабетическая язва признана тяжелым осложнением этого заболевания и остается серьезной клинической проблемой из-за недостаточного понимания патогенетических механизмов ее развития. Последними исследованиями доказано, что гипоксические условия и нарушения клеточных ответов на гипоксию становятся существенными патогенетическими факторами задержки заживления диабетических язв [28]. Нарушение заживления ран при сахарном диабете характеризуется снижением ангиогенеза, уменьшением пролиферации и миграции фибробластов и кератиноцитов [29–31].

Дисбаланс цитокинов – один из ключевых факторов, ингибирующих репаративные процессы на фоне сахарного диабета. Местные мероприятия в виде хирургической обработки и последующей санации ран с помощью озонкислородной смеси позволяют снизить концентрации лишь некоторых медиаторов воспаления и не способны блокировать их подавляющее влияние на уровень системной продукции цитокинов. Именно поэтому предпринимаются попытки комбинированного



применения локальной санации раны в сочетании с системной иммунометаболической терапией (включающей аутогемотерапию с озоном) с целью устранения явлений дисбаланса цитокинов [32].

Как упоминалось выше, сегодня нет доступной эффективной стратегии лечения диабетических язв главным образом потому, что фундаментальные механизмы нарушений раневого процесса при сахарном диабете пока еще недостаточно изучены. Учитывая, что гипоксия играет важную роль в процессах заживления ран, несколько групп исследователей в эксперименте на животных пытались определить, как гипоксическое состояние и HIF-1-сигнальная активность влияют на замедленное заживление ран у больных диабетом. Первоначально S.B. Catrina и соавт. [29] и W. Gao и соавт. [33] сообщили, что состояния гипергликемии было достаточно, чтобы подавить индукцию HIF-1 в условиях гипоксии. В последующих исследованиях путем фармакологической стабилизации или генетической активации HIF-1 удалось улучшить заживление ран у больных диабетом мышей [22, 34]. Это подчеркивает клиническую актуальность стабилизации HIF-1 для управления раневым процессом на фоне сахарного диабета, имея в виду, что сосудистые нарушения и гипоперфузия крови считаются основным патогенетическим механизмом развития диабетической язвы. D.H. Yu и соавт. [35] изучили связь между белками IGF-1 и HIF-1 α и скоростью заживления диабетических язв. Они отметили, что концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), критически важного медиатора восстановления тканей, значительно уменьшается в диабетических язвах. Кроме того, снижение уровня HIF-1 α связано с нарушением заживления ран у больных диабетом мышей. Авторы представили доказательства того, что IGF-1 регулирует синтез HIF-1 α и активность заживления ран. Улучшение заживления диабетических ран путем добавления рекомбинантного IGF-1 белка также было сопряжено с увеличением синтеза HIF-1 α в естественных условиях. Наряду с этим, ухудшение процесса неоваскуляризации на фоне гипергликемии ассоциировалось с дефектом трансактивации HIF-1 α и транскрипционного фактора регулирования VEGF. H. Thangarajah и соавт. [36] представили дополнительные данные, демонстрирующие, что в условиях гипергликемии нарушается не только стабильность, но и функция HIF-1, а диабет может быть причиной гипоксии артериальной стенки вплоть до образования сосудистых поражений. W. Gao и соавт. [33] выясняли, существует ли взаимосвязь между

динамической гипергликемией и главным регулятором гипоксии – HIF-1 в процессе индуцированного гипоксией сосудистого роста мышечных клеток *in vitro*. Хроническая гипоксия стимулировала апоптоз и ингибировала пролиферацию в присутствии нормальной концентрации глюкозы. В условиях гипергликемии значительно ослаблялся гипоксически-индуцированный рост сосудов. Гипергликемия также подавляла экспрессию HIF-1. Эти результаты доказывают, что гипергликемия замедляет индуцированный гипоксией рост клеток сосудов с помощью ингибирования экспрессии и активности HIF-1.

Стабильность и функция HIF-1 регулируются кислородзависимыми растворимыми гидроксилазами. Исследованиями I.R. Botusan и соавт. [22] показано, что гипергликемия *in vitro* и *in vivo* влияет на стабильность и активность HIF-1 в результате подавления экспрессии генов-мишеней для HIF-1, необходимых для заживления ран. Тем не менее путем блокирования HIF-1 гидроксिलирования с помощью химического торможения можно обратить вспять этот отрицательный эффект гипергликемии и улучшить процесс заживления ран (то есть гранулирование, васкуляризацию, регенерацию эпидермиса и набор эндотелиальных предшественников).

Для преодоления негативного воздействия гипоксии предложено использовать явление гипоксического прекондиционирования. Сущность этого феномена заключается в кратковременном неповреждающем воздействии гипоксии на органы или ткани, которое не приводит к структурно-функциональным нарушениям, но вызывает адаптацию органов или тканей к последующим более тяжелым повреждающим воздействиям [37]. Как показано исследованиями последних лет, в механизмы гипоксического прекондиционирования вовлечены HIF-1 α [31].

Таким образом, компенсированная гипоксия имеет большое значение в заживлении ран, так как она играет ключевую роль в регуляции основных процессов, участвующих в регенерации тканей, а HIF-1 – критический фактор, управляющий адаптивными реакциями к гипоксии. Стабилизация HIF-1 представляется необходимым и достаточным условием для стимулирования заживления ран в условиях скомпрометированной микроциркуляции. Увеличение концентрации HIF-1 α сопровождается активацией компенсаторных механизмов устойчивости к гипоксическому стрессу, при этом возможны различные пути воздействия на процесс накопления HIF-1 α в тканях. ©

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Косолапов ВА, Спасов АА, Островский ОВ. Изучение защитного действия антиоксидантных веществ при гипобарической гипоксии у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных. В: Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Материалы конференции. Санкт-Петербург, 01–03 марта 1994 г. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 1994. с. 48.
2. Лукьянова ЛД. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997;124(9):244–54.
3. Рябов ГА. Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994. 368 с.
4. Лукьянова ЛД, Кирова ЮИ, Сукоян ГВ. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012;29(4):238–52.
5. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clin Dermatol. 2007;25(1): 9–18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
6. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. J Immunol. 2005;175(10):6257–63. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6257.
7. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012;148(3): 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
8. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . Cell Death Differ. 2008;15(4):621–7. doi: 10.1038/cdd.2008.12.
9. Hoffman EC, Reyes H, Chu FF, Sander F, Conley LH, Brooks BA, Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. Science. 1991;252(5008):954–8. doi: 10.1126/science.1852076.
10. Labrecque MP, Prefontaine GG, Beischlag TV. The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces. Curr Mol Med. 2013;13(7):1047–65. doi: 10.2174/15665240113139990042.
11. Berra E, Roux D, Richard DE, Pouyssegur J. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) escapes O(2)-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. EMBO Rep. 2001;2(7):615–20. doi: 10.1093/embo-reports/kve130.
12. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature. 1999;399(6733):271–5. doi: 10.1038/20459.
13. Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim TY, Huang LE, Pavletich N, Chau V, Kaelin WG. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. Nat Cell Biol. 2000;2(7):423–7. doi: 10.1038/35017054.
14. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Mol Cell Biol. 1992;12(12):5447–54. doi: 10.1128/MCB.12.12.5447.
15. Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. J Biol Chem. 1993;268(29):21513–8.
16. Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. Curr Med Chem. 2012;19(1):90–7. doi: 10.2174/092986712803413944.
17. Andrikopoulou E, Zhang X, Sebastian R, Marti G, Liu L, Milner SM, Harmon JW. Current Insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing. Curr Mol Med. 2011;11(3): 218–35. doi: 10.2174/156652411795243414.
18. Chen GJ, Chen YH, Yang XQ, Li ZJ. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats. Mol Med Rep. 2016;13(2):1661–6. doi: 10.3892/mmr.2015.4699.
19. Kalucka J, Ettinger A, Franke K, Mamlouk S, Singh RP, Farhat K, Muschter A, Olbrich S, Breier G, Katschinski DM, Huttner W, Weidemann A, Wielockx B. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice. Mol Cell Biol. 2013;33(17):3426–38. doi: 10.1128/MCB.00609-13.
20. Ruthenborg RJ, Ban JJ, Wazir A, Takeda N, Kim JW. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. Mol Cells. 2014;37(9):637–43. doi: 10.14348/molcells.2014.0150.
21. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Renner RC, McArdle A, Paik KJ, Duscher D, Gurtner GC, Lorenz HP, Longaker MT. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014;3(5):390–9. doi: 10.1089/wound.2013.0520.
22. Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, Catrina AI, Grünler J, Lindberg S, Pereira T, Ylä-Herttuala S, Poellinger L, Brismar K, Catrina SB. Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(49):19426–31. doi: 10.1073/pnas.0805230105.
23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. Acta Physiol (Oxf). 2013;208(2):148–65. doi: 10.1111/apha.12096.
24. Ram M, Singh V, Kumawat S, Kumar D, Lingaraju MC, Uttam Singh T, Rahal A, Tandan SK, Kumar D. Deferoxamine modulates cytokines and growth factors to accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2015;764:9–21. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.029.
25. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. Biochem J. 2007;405(1):1–9. doi: 10.1042/BJ20070389.
26. Duscher D, Maan ZN, Whittam AJ, Sorkin M, Hu MS, Walmsley GG, Baker H, Fischer LH, Januszyk M, Wong VW, Gurtner GC. Fibroblast-specific deletion of hypoxia inducible factor-1 critically impairs murine cutaneous neovascularization and wound healing. Plast Reconstr Surg. 2015;136(5):1004–13. doi: 10.1097/PRS.0000000000001699.
27. Leung KW, Ng HM, Tang MK, Wong CC, Wong RN, Wong AS. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α to promote angiogenesis. Angiogenesis. 2011;14(4):515–22. doi: 10.1007/s10456-011-9235-z.
28. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2015;109(3):533–40. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.014.
29. Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32 Suppl 1:179–85. doi: 10.1002/dmrr.2742.
30. García-Martín R, Alexaki VI, Qin N, Rubín de Celis MF, Economopoulou M, Ziogas A, Gercken B, Kotlabova K, Phieler J, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Breier G, Blüher M, Hampe J, El-Armouche A, Chatzigeorgiou A, Chung KJ, Chavakis T. Adipocyte-specific hypoxia-inducible factor 2 α deficiency exacerbates obesity-induced brown adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation. Mol Cell Biol. 2015;36(3):376–93. doi: 10.1128/MCB.00430-15.
31. Heyman SN, Leibowitz D, Mor-Yosef Levi I, Liberman A, Eisenkraft A, Alcalai R, Khamaisi M, Rosenberger C. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. Acta Physiol (Oxf). 2016;216(4):395–406. doi: 10.1111/apha.12613.
32. Винник ЮС, Салмина АБ, Теплякова ОВ, Дробушевская АИ, Пожиленкова ЕА, Моргунов АВ, Шапран МВ, Коваленко АО. Комбинированная озонотерапия в лечении инфекционных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;2(63–9): doi: 10.17116/hirurgia2015263-69.
33. Gao W, Ferguson G, Connell P, Walshe T, Murphy R, Birney YA, O'Brien C, Cahill PA. High glucose concentrations alter hypoxia-induced



control of vascular smooth muscle cell growth via a HIF-1alpha-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(3):609–19. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.006.

34. Zhang X, Yan X, Cheng L, Dai J, Wang C, Han P, Chai Y. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice. *PLoS One.* 2013;8(12):e84548. doi: 10.1371/journal.pone.0084548.

References

1. Kosolapov VA, Spasov AA, Ostrovskiy OV. Evaluation of the protective effects of antioxidants during hypobaric hypoxia in the animals with high and low resistance to hypoxia. In: *Antihypoxants and actoprotectors: results and outlook. Abstracts of the Conference.* Saint Petersburg, March 1–3, 1994. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy; 1994. p. 48. Russian.
2. Lukyanova LD. Bioenergetic hypoxia: Definition, mechanisms, and methods of correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1997;124(3):835–43.
3. Ryabov GA. *Syndromes of critical states.* Moscow: Meditsina; 1994. 368 p. Russian.
4. Lukyanova LD, Kirova Yul, Sukoyan GV. Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in systemic regulation. *Biologicheskie membrany.* 2012;29(4):238–52. Russian.
5. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1): 9–18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
6. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol.* 2005;175(10):6257–63. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6257.
7. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3): 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
8. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):621–7. doi: 10.1038/cdd.2008.12.
9. Hoffman EC, Reyes H, Chu FF, Sander F, Conley LH, Brooks BA, Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. *Science.* 1991;252(5008):954–8. doi: 10.1126/science.1852076.
10. Labrecque MP, Prefontaine GG, Beischlag TV. The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces. *Curr Mol Med.* 2013;13(7):1047–65. doi: 10.2174/15665240113139990042.
11. Berra E, Roux D, Richard DE, Pouyssegur J. Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) escapes O(2)-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. *EMBO Rep.* 2001;2(7): 615–20. doi: 10.1093/embo-reports/kve130.
12. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271–5. doi: 10.1038/20459.
13. Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim TY, Huang LE, Pavletich N, Chau V, Kaelin WG. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol.* 2000;2(7):423–7. doi: 10.1038/35017054.
14. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447–54. doi: 10.1128/MCB.12.12.5447.
15. Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem.* 1993;268(29):21513–8.
16. Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Curr Med Chem.* 2012;19(1):90–7. doi: 10.2174/092986712803413944.
17. Andrikopoulou E, Zhang X, Sebastian R, Marti G, Liu L, Milner SM, Harmon JW. Current Insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing. *Curr Mol Med.* 2011;11(3): 218–35. doi: 10.2174/156652411795243414.
18. Chen GJ, Chen YH, Yang XQ, Li ZJ. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats. *Mol Med Rep.* 2016;13(2):1661–6. doi: 10.3892/mmr.2015.4699.
19. Kalucka J, Ettinger A, Franke K, Mamlouk S, Singh RP, Farhat K, Muschter A, Olbrich S, Breier G, Katschinski DM, Huttner W, Weidemann A, Wielockx B. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice. *Mol Cell Biol.* 2013;33(17):3426–38. doi: 10.1128/MCB.00609-13.
20. Ruthenborg RJ, Ban JJ, Wazir A, Takeda N, Kim JW. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. *Mol Cells.* 2014;37(9):637–43. doi: 10.14348/molcells.2014.0150.
21. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, Paik KJ, Duscher D, Gurtner GC, Lorenz HP, Longaker MT. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(5):390–9. doi: 10.1089/wound.2013.0520.
22. Botusan LR, Sunkari VG, Savu O, Catrina AI, Grünler J, Lindberg S, Pereira T, Ylä-Herttuala S, Poellinger L, Brismar K, Catrina SB. Stabilization of HIF-1alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(49):19426–31. doi: 10.1073/pnas.0805230105.
23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;208(2):148–65. doi: 10.1111/apha.12096.
24. Ram M, Singh V, Kumawat S, Kumar D, Lingaraju MC, Uttam Singh T, Rahal A, Tandan SK, Kumar D. Deferoxamine modulates cytokines and growth factors to accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;764:9–21. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.029.
25. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem J.* 2007;405(1):1–9. doi: 10.1042/BJ20070389.
26. Duscher D, Maan ZN, Whittam AJ, Sorkin M, Hu MS, Walmsley GG, Baker H, Fischer LH, Januszzyk M, Wong VW, Gurtner GC. Fibroblast-specific deletion of hypoxia inducible factor-1 critically impairs murine cutaneous neovascularization and wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5):1004–13. doi: 10.1097/PRS.0000000000001699.
27. Leung KW, Ng HM, Tang MK, Wong CC, Wong RN, Wong AS. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1α to promote angiogenesis. *Angiogenesis.* 2011;14(4):515–22. doi: 10.1007/s10456-011-9235-z.
28. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umopathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(3):533–40. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.014.
29. Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of



- diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:179–85. doi: 10.1002/dmrr.2742.
30. Garcia-Martín R, Alexaki VI, Qin N, Rubín de Celis MF, Economopoulou M, Ziogas A, Gercken B, Kotlabova K, Phieler J, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Breier G, Blüher M, Hampe J, El-Armouche A, Chatzigeorgiou A, Chung KJ, Chavakis T. Adipocyte-specific hypoxia-inducible factor 2α deficiency exacerbates obesity-induced brown adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation. *Mol Cell Biol.* 2015;36(3):376–93. doi: 10.1128/MCB.00430-15.
31. Heyman SN, Leibowitz D, Mor-Yosef Levi I, Liberman A, Eisenkraft A, Alcalai R, Khamaisi M, Rosenberger C. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol (Oxf).* 2016;216(4):395–406. doi: 10.1111/apha.12613.
32. Vinnik IuS, Salmina AB, Tepliakova OV, Drobushvskaia AI, Pozhilenkova EA, Morgun AV, Shapran MV, Kovalenko AO. The results of combined ozone therapy using in complex treatment of soft tissues infections in patients with diabetes mellitus type II. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2015;(2):63–9. Russian. doi: 10.17116/hirurgia2015263-69.
33. Gao W, Ferguson G, Connell P, Walshe T, Murphy R, Birney YA, O'Brien C, Cahill PA. High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular smooth muscle cell growth via a HIF-1α-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(3):609–19. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.006.
34. Zhang X, Yan X, Cheng L, Dai J, Wang C, Han P, Chai Y. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice. *PLoS One.* 2013;8(12):e84548. doi: 10.1371/journal.pone.0084548.
35. Yu DH, Mace KA, Hansen SL, Boudreau N, Young DM. Effects of decreased insulin-like growth factor-1 stimulation on hypoxia inducible factor 1-α protein synthesis and function during cutaneous repair in diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 2007;15(5):628–35. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00274.x.
36. Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, Yao D, Shi Y, Januszyk M, Galiano RD, Chang EI, Galvez MG, Glotzbach JP, Wong VW, Brownlee M, Gurtner GC. HIF-1α dysfunction in diabetes. *Cell Cycle.* 2010;9(1):75–9. doi: 10.4161/cc.9.1.10371.
37. Cadet JL, Krasnova IN. Cellular and molecular neurobiology of brain preconditioning. *Mol Neurobiol.* 2009;39(1):50–61. doi: 10.1007/s12035-009-8051-6.

The role of hypoxia-induced factor in the regulation of oxygen homeostasis during reparative regeneration in compromised microcirculation

Izmaylov S.G.^{1,2} • Beschastnov V.V.^{1,2} • Ryabkov M.G.^{1,2} •
Leont'ev A.E.^{1,2} • Lukoyanychev E.E.^{1,2} • Bagryantsev M.V.^{1,2} •
Orlinskaya N.Yu.²

The aim of the present review is to find an answer to the clinically important question on the mechanisms regulating the activity of reparative regeneration in hypoxic conditions and potential ways to modify this process. In the recent studies, compensated hypoxia is characterized as a trigger for the regeneration, with the central regulating factor being the member of the cytokine family, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Changes in the concentration of this protein modulates cell migration, angiogenesis and epithelial-mesenchymal integration; it also stimulates the proliferation of endothelial cells and fibroblasts, playing a major role in the stimulation of wound healing, especially with compromised microcirculation, for example, diabetes mellitus.

Key words: reparative regeneration, HIF-1α, compromised microcirculation

For citation: Izmaylov SG, Beschastnov VV, Ryabkov MG, Leont'ev AE, Lukoyanychev EE, Bagryantsev MV, Orlinskaya NYu. The role of hypoxia-induced factor in the regulation of oxygen homeostasis during reparative regeneration in compromised microcirculation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):674–80. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-674-680.

Received 26 November 2016;
accepted 10 November 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Izmaylov Sergey G. – MD, PhD, Professor, Chair of Surgical Diseases^{1,2}

Beschastnov Vladimir V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgical Diseases^{1,2}

Ryabkov Maksim G. – MD, PhD, Professor, Chair of Surgical Diseases^{1,2}

Leont'ev Andrey E. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgical Diseases^{1,2}

Lukoyanychev Egor E. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgical Diseases^{1,2}

Bagryantsev Maksim V. – PhD Student, Chair of Surgical Diseases^{1,2}

✉ 85a – 303 Berezovskaya ul., Nizhniy Novgorod, 605157, Russian Federation.

Tel.: +7 (910) 132 03 99.

E-mail: maks-bagryantsev@mail.ru

Orlinskaya Natal'ya Yu. – MD, PhD, Professor, Chair of Pathological Anatomy²

¹ City Clinical Hospital No 30 of Moscow District (Nizhniy Novgorod); 85a Berezovskaya ul., Nizhniy Novgorod, 605157, Russian Federation

² Nizhny Novgorod State Medical Academy; 10/1 Minina i Pozharskogo ploshchad', Nizhniy Novgorod, 603950, Russian Federation



Редкий случай изолированного эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы

Молочкова Ю.В.¹ • Амхадова М.А.¹ • Перламутров Ю.Н.² • Бобров М.А.¹

Молочкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.

Тел.: +7 (926) 554 25 44.

E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Амхадова Малкан Абдрашидовна – д-р мед. наук, профессор курса хирургической стоматологии и имплантологии, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей¹

Перламутров Юрий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней²

Бобров Максим Александрович – науч. сотр., патологоанатомическое отделение¹

В отличие от красного плоского лишая (КПЛ) полости рта, изолированный КПЛ красной каймы губ – редкое заболевание. Оно имеет более высокий риск озлокачествления по сравнению с другими формами, особенно при длительном течении, что объясняется частой травматизацией и инсоляцией этой области. В свою очередь, эрозивно-язвенная форма КПЛ полости рта при неблагоприятных условиях (внешние раздражители, курение, иммуносупрессия и др.) может предшествовать лейкоплакии или трансформироваться в рак, при этом клинически эту форму КПЛ полости рта сложно отличать от инвазивного плоскоклеточного рака. Нами описан клинический случай изолированного эрозивно-язвенного КПЛ красной каймы нижней губы, отличающегося стойким к проводимой терапии длительным течением. В связи с наличием у пациента незаживающей эрозии на нижней губе нами было проведено обследование с применением иммуногистохимических и гистологических методов для исключения плоскоклеточного

рака. После исключения малигнизации и установления диагноза пациенту было назначено эффективное лечение с применением ароматического ретиноида ацитретина, приведшее к полному рубцеванию очага. При длительном персистирующем течении КПЛ красной каймы губ перед назначением терапии пациенту необходимо провести диагностическую биопсию для исключения малигнизации процесса.

Ключевые слова: красный плоский лишай полости рта, эрозивно-язвенный красный плоский лишай нижней губы, ацитретин

Для цитирования: Молочкова ЮВ, Амхадова МА, Перламутров ЮН, Бобров МА. Редкий случай изолированного эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):681–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-681-685.

Поступила 29.09.2017;

принята к публикации 26.10.2017

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

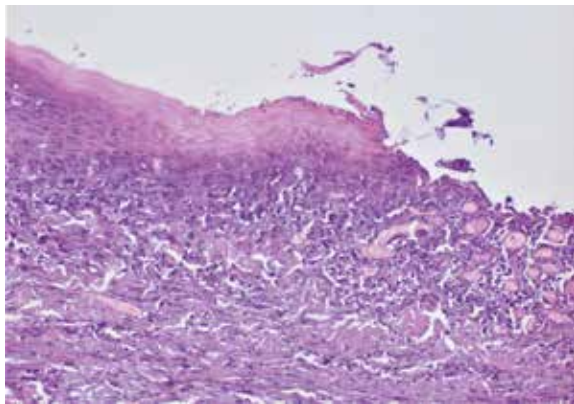
Красный плоский лишай (КПЛ) – острое или хроническое воспалительное заболевание кожи, слизистых оболочек полости рта, пищевода, глотки, конъюнктивы глаза, придатков кожи [1]. На долю изолированного КПЛ полости рта приходится 85% случаев заболевания [2]. КПЛ полости рта может сочетаться с поражением красной каймы губ, однако изолированное поражение красной каймы губ встречается очень редко [2, 3, 4]. По данным А. Aminzadeh и соавт., его частота составляет 0,51% [4].

Выделяют типичный и атипичный КПЛ полости рта [5]. Сетчатый тип регистрируют наиболее часто (в 61,5% случаев) [6] и считают типичным. Он поражает щеки, язык (реже другие участки) и красную кайму губ; проявляется множественными, почти не возвышающимися серовато-белыми узелками диаметром до 2 мм, которые, сливаясь, образуют поражение в виде сетки, кружева, дуг, полос и др. [7]. На красной кайме губ поверхность папул покрыта тонкими плотно сидящими чешуйками, придающими

Рис. 1. Внешний вид пациента Ф. с эрозивно-язвенным красным плоским лишаем полости рта до лечения: язва с неровной бугристой поверхностью и периферической валикообразной зоной на красной кайме нижней губы



Рис. 2. Фрагмент слизистой оболочки с многослойным плоским эпителием с акантозом, очаговым паракератозом, вакуолизацией цитоплазмы клеток базального слоя. На одном из участков (справа) определяется эрозивный дефект. В субэпителиальных отделах слизистой оболочки – полосовидный лимфо-плазмацитарный инфильтрат. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$



высыпаниям при их слиянии серовато-ливидный оттенок.

Атипичные формы при КПЛ полости рта встречаются примерно в 40% случаев [6]. Для эрозивно-язвенной формы свойственно персистирующее течение и резистентность к проводимой терапии. Клинически характеризуется расположенными на фоне гиперемии и отека эрозиями и кровоточащими язвами с фибринозным налетом, а также окружающими их типичными для КПЛ серовато-белыми узелками неправильной формы [8]. Именно эти серовато-белые, мелкие, расположенные в виде сетки высыпания выступают основным диагностическим признаком КПЛ полости рта.

При неблагоприятных условиях (внешние раздражители, курение, иммуносупрессия и др.) КПЛ полости рта может быть предшественником лейкоплакии [9] или трансформироваться в рак [7, 10]. С большей частотой это происходит при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта и красной каймы губы (преимущественно нижней) [11]. Именно эту форму заболевания клинически сложно отличать от инвазивного плоскоклеточного рака.

Мы наблюдали случай эрозивно-язвенного КПЛ красной каймы нижней губы без наличия во-круг очага ороговения типичных для КПЛ мелких папулезных высыпаний.

Клиническое наблюдение

Больной Ф. 62 лет поступил с жалобами на длительно незаживающую «язву» нижней губы. Заболел 15 лет назад, когда впервые на красной кайме нижней губы появился безболезненный узелок величиной с булавочную головку. На его поверхности периодически образовывалась корка, которую пациент срывал. Дерматологом по месту службы был поставлен диагноз красного плоского лишая и назначено мазевое лечение, но эффекта не было. Через год очаг стал кровоточить после удаления корки. Получал лечение гепатопротекторными средствами, антигистаминными и сосудистыми препаратами, а также наружную терапию аппликациями метилурациловой мази в комбинации с топическими кортикостероидами. Такое лечение приводило к кратковременному улучшению. В течение последнего года, несмотря на лечение, «язва» на красной кайме нижней губы не заживала. Пациент обратился в институт лазерной медицины «Лазмед», где, с его слов, было назначено лечение «лазером» (поскольку пациент не предоставил документации по поводу проводимого лечения, предположительно, речь идет о лазерной абляции лучами углекислотного лазера – *Прим. авт.*), которое привело к частичному заживлению очага поражения. Однако затем, после проведения фотодинамической терапии, наступило ухудшение – очаг поражения увеличился в размере, стал болезненным и кровоточащим. В связи с этим пациент был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре: очаг поражения в области красной каймы нижней губы представлен серозно-геморрагической коркой, под которой определялся язвенный дефект размером $2 \times 1,3$ см неправильной формы с четкими границами. По периферии очага имелся возвышающийся на 2 мм вал, дно язвы неровное, бугристое (рис. 1).

Данные лабораторного обследования: антитела к вирусам гепатита В, С, ВИЧ, RW – отрицательные, ревмопробы, общий анализ мочи, коагулограмма в пределах нормы. Общий анализ крови: лимфоциты относительные (прибор) 43,2% (норма 19–37%), остальные показатели в пределах нормы; биохимический анализ крови: билирубин прямой 4,5 мкмоль/л (норма 0,1–4,3 мкмоль/л), креатинин 105 мкмоль/л (норма 53–97 мкмоль/л), остальные показатели в пределах нормы.

По данным гистологического исследования обнаружен фрагмент слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием с акантозом, очаговым паракератозом, вакуолизацией цитоплазмы клеток

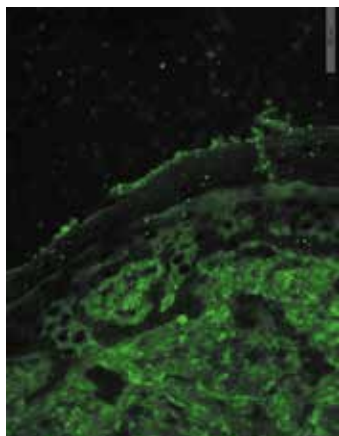


Рис. 3. Умеренное накопление IgG в сосочковом и сетчатом слое дермы. Метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 400$

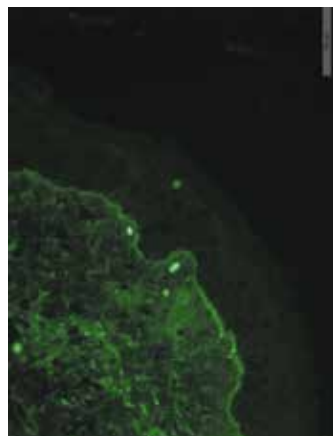


Рис. 4. Незначительное накопление IgM в дермоэпидермальной зоне в гиалиновых тельцах. Метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 400$

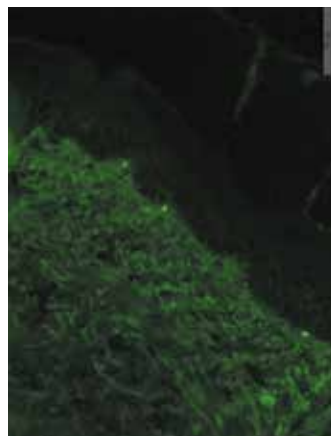


Рис. 5. Незначительное накопление IgA в сосочковом слое дермы в составе гиалиновых телец. Метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 400$

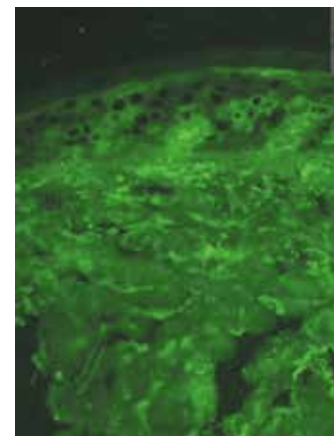


Рис. 6. Незначительное отложение C3c компонента комплемента в сосочковом и сетчатом слое дермы, пропитывание некоторых кератиноцитов. Метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 400$

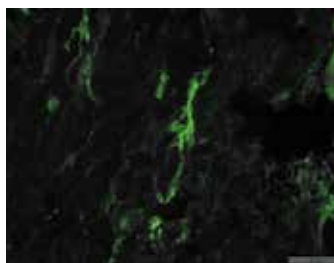


Рис. 7. Иммуноморфологическая картина биоптата очага поражения. Фибрин в сосудах сетчатого слоя дермы. Метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 400$

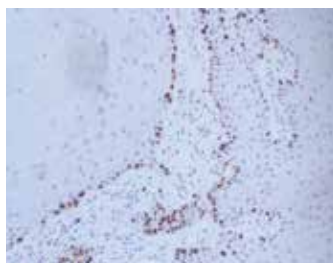


Рис. 8. Клетки, экспрессирующие белок пролиферативной активности Ki-67, локализованы только в базальном слое. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Ki-67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, $\times 200$

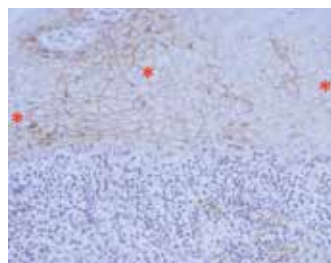


Рис. 9. Мембранная экспрессия E-кадгерина (красные звездочки). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к E-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, $\times 400$



Рис. 10. Внешний вид пациента Ф. после лечения: депигментированный рубец на месте бывшего язвенного дефекта

базального слоя. На одном из участков (справа) определяется эрозивный дефект. В субэпителиальных отделах слизистой оболочки – полосовидный лимфоплазмодитарный инфильтрат. Наиболее вероятна эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая (рис. 2).

При прямом иммунофлуоресцентном исследовании биоптата очага поражения отмечено умеренное диффузное и гранулярное накопление иммуноглобулинов (Ig) класса G в сосочковом и сетчатом слоях дермы, их незначительная миграция в межклеточные пространства эпидермиса с пропитыванием некоторых кератиноцитов; незначительное отложение IgM в дермоэпидермальной зоне и гиалиновых тельцах; незначительное отложение IgA в сосочковом слое дермы и в составе гиалиновых телец; C3 компонент комплемента – незначительное

отложение в сосочковом и сетчатом слое дермы, пропитывание некоторых кератиноцитов; отложение фибрина в сосудах сетчатого слоя дермы. Заключение: иммуноморфологическая картина не противоречит диагнозу «красный плоский лишай» (рис. 3–7).

Проведено иммуногистохимическое исследование биоптата очага поражения по авторской методике (в литературе она не описана, так как подана заявка на патент – Прим. авт.): уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 составил 8%; клетки, экспрессирующие данный маркер, локализовались базально (рис. 8). E-кадгерин экспрессировался мембранно (рис. 9).

Пациент получал лечение ацитретином внутрь по 75 мг/сут в течение 3 месяцев с постепенным снижением дозы вплоть до отмены, аппликации мази



комбинированного препарата окситетрациклина и гидрокортизона в сочетании с линиментом стрептоцида и облепиховым маслом под пращевидную повязку. На фоне проведенного лечения через 3 месяца произошло полное рубцевание язвы (рис. 10).

При осмотре через год на месте бывшей язвы осталась слегка депигментированный линейный рубец.

Обсуждение

Эрозивно-язвенный КПЛ красной каймы нижней губы отличается стойким течением, несмотря на проводимую терапию, и в 1,7% случаев трансформируется в рак [12].

При клинической дифференциации с лейкоплакией помогает такой признак, как мелкие папулезные высыпания вокруг очага, типичные для КПЛ, но отсутствующие при лейкоплакии. Однако у нашего пациента с эрозивно-язвенным КПЛ красной каймы нижней губы таких элементов не было.

Плоскоклеточный рак губы, начавшись с воспалительной папулы, прогрессирует в крупную грибовидную опухоль или в инвазивный язвенный элемент. Последний отличается от КПЛ полости рта пестрой (участки красного и белого цвета) переходной зоной красной каймы губы, которая может быть сухой и атрофичной с участками лейкоплакии и шелушения, делающими границы переходной зоны губы нечеткими [13].

Гистологическое исследование биоптата очага поражения подтвердило диагноз КПЛ. Вкупе

с результатами иммуногистохимического исследования, указывавшими на умеренную пролиферативную активность воспалительных кератиноцитов по уровню маркера пролиферативной активности Ki-67 и E-кадгерина, это позволило исключить трансформацию КПЛ в плоскоклеточный рак и провести больному эффективную трехмесячную системную терапию ароматическим ретиноидом ацитретином. Переносимость препарата была удовлетворительной, лишь в период его приема пациент отмечал сухость во рту и легкое шелушение красной каймы губ. Эти явления исчезли через неделю после прекращения лечения.

Заключение

Пациентам с длительно персистирующими, часто травмируемыми поражениями в области губ до назначения лечения необходимо провести дифференциальный поиск для исключения возможной малигнизации процесса. В описанном случае применение ароматического ретиноида ацитретина привело к клиническому выздоровлению и профилактике рецидива длительно персистировавшего, резистентного к проводимой терапии эрозивно-язвенного КПЛ красной каймы нижней губы. В связи с полным регрессом высыпания и отсутствием рецидива через год после проведенного лечения можно говорить о высокой эффективности ароматических ретиноидов при изолированном эрозивном КПЛ нижней губы. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: a cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer*. 2017 [Epub 2017 Sep 8]. doi: 10.1002/ijc.31025.
2. Nuzzolo P, Celentano A, Bucci P, Adamo D, Ruoppo E, Leuci S, Mignogna MD. Lichen planus of the lips: an intermediate disease between the skin and mucosa? Retrospective clinical study and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2016;55(9):e473–81. doi: 10.1111/ijd.13265.
3. Samal DK, Behera G, Gupta V, Majumdar K, Khurana U. Isolated lichen planus of lower lip: a case report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67 Suppl 1:151–3. doi: 10.1007/s12070-014-0768-5.
4. Aminzadeh A, Jahanshahi G, Ahmadi M. A retrospective comparative study on clinicopathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013;10(2):168–72.
5. Петрова ЛВ. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;(3):28–31.
6. Varghese SS, George GB, Sarojini SB, Vinod S, Mathew P, Mathew DG, Sebastian J, George A. Epidemiology of oral lichen planus in a cohort of south indian population: a retrospective study. *J Cancer Prev*. 2016;21(1):55–9. doi: 10.15430/JCP.2016.21.1.55.
7. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: an overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015;7 Suppl 1:S158–61. doi: 10.4103/0975-7406.155873.
8. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:742826. doi: 10.1155/2014/742826.
9. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-García M, García-Martín JM. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e328–34. doi: 10.4317/medoral.20832.
10. Greenberg MS. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(4):440–1. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.015.
11. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(1):30–4.
12. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
13. Katta R. Lichen planus. *Am Fam Physician*. 2000;61(11):3319–24, 3327–8.



References

- Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: a cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer*. 2017 [Epub 2017 Sep 8]. doi: 10.1002/ijc.31025.
- Nuzzolo P, Celentano A, Bucci P, Adamo D, Ruoppo E, Leuci S, Mignogna MD. Lichen planus of the lips: an intermediate disease between the skin and mucosa? Retrospective clinical study and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2016;55(9):e473–81. doi: 10.1111/ijd.13265.
- Samal DK, Behera G, Gupta V, Majumdar K, Khurana U. Isolated lichen planus of lower lip: a case report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67 Suppl 1:151–3. doi: 10.1007/s12070-014-0768-5.
- Aminzadeh A, Jahanshahi G, Ahmadi M. A retrospective comparative study on clinicopathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013;10(2):168–72.
- Petrova LV. Clinical features of lichen planus of the mucous membrane of the oral cavity. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2002;(3):28–31. Russian.
- Varghese SS, George GB, Sarojini SB, Vinod S, Mathew P, Mathew DG, Sebastian J, George A. Epidemiology of oral lichen planus in a cohort of south indian population: a retrospective study. *J Cancer Prev*. 2016;21(1):55–9. doi: 10.15430/JCP.2016.21.1.55.
- Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: an overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015;7 Suppl 1:S158–61. doi: 10.4103/0975-7406.155873.
- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:742826. doi: 10.1155/2014/742826.
- García-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-García M, García-Martín JM. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e328–34. doi: 10.4317/medoral.20832.
- Greenberg MS. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(4):440–1. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.015.
- Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(1):30–4.
- Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshaw A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
- Katta R. Lichen planus. *Am Fam Physician*. 2000;61(11):3319–24, 3327–8.

A rare case of isolated erosive ulcerative lichen planus of the vermilion zone

Molochkova Yu.V.¹ • Amkhadova M.A.¹ • Perlamutrov Yu.N.² • Bobrov M.A.¹

Unlike oral lichen planus (LP), isolated LP of the vermilion zone is a rare disease. It has a higher risk of malignization compared to other LP types, especially with the long course of the disease, which is to be related to frequent injuries and insolation of the area. In its turn, erosive/ulcerative form of LP under adverse circumstances (smoking, external irritants, immunosuppression, etc.) may antedate leukoplakia or transform into cancer; this clinical type of oral LP is difficult to differentiate from invasive squamous cancer. We describe a clinical case of isolated erosive LP of the vermilion of the lower lip, long lasting and resistant to therapy. Due to persisting erosion on the lip, we performed an assessment by immunohistochemistry and histology to exclude squamous cell carcinoma. After the malignancy had been excluded and the diagnosis has been made, the patient was administered the

treatment with aromatic retinoid acitretin, which was effective and led to complete epithelialization of the lesion. In patients with a long lasting, persistent LP of the vermilion, diagnostic biopsy should be performed to exclude malignization before administration of treatment.

Key words: oral lichen planus, erosive lichen planus of the lower lip, acitretin

For citation: Molochkova YuV, Amkhadova MA, Perlamutrov YuN, Bobrov MA. A rare case of isolated erosive ulcerative lichen planus of the vermilion zone. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(8):681–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-681-685.

Received 29 September 2017;
accepted 26 October 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Molochkova Yulia V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 554 25 44.
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Amkhadova Malkan A. – MD, PhD, Professor of the Course of Surgical Stomatology and Implantology, Chair of Jaw and Face Surgery and Surgical Stomatology, Postgraduate Training Faculty¹

Perlamutrov Yuriy N. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Skin and Venereal Diseases²

Bobrov Maksim A. – MD, Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

УРИСАН

www.urisan.ru

ПРОХОДИТ
РЕГИСТРАЦИЮ
КАК
ЛЕКАРСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО

ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама. СТР № RU.77.99.88.003.E.004604.03.15 от 11.03.2015 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



УНИКАЛЬНЫЙ РАСТИТЕЛЬНЫЙ СОСТАВ УРИСАНА

- Имбирь лекарственный, ароматный
- Альпиния лекарственная
- Ортосифон тычинковый
- Куркума длинная
- Хвощ полевой

**УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ,
СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ**

