

# МЕДИЦИНА

# №2

# 2018

# FSMJ.RU

**НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ  
ЖУРНАЛ. СПИСОК ВАК. ПУБЛИКАЦИЯ СТАТЕЙ  
И ДОСТУП К МАТЕРИАЛАМ – БЕСПЛАТНО**

## Оглавление

Пищита А. Н. Реформа медицинского образования в России в рамках Болонской декларации «О едином европейском образовательном пространстве»	1
Мамиконян В. Р., Карамян А. А., Труфанов С. В., Осипян Г. А., Петров С. Ю., Сафонова Д. М. Роль фемтосекундного лазера в развитии хирургии роговицы	10
Арушанян Э. Б., Щетинин Е. В. Значение мелатонина для деятельности печени	35
Вязова А. В. О состоянии проблемы современной хронической больной	51
Бородина И. Э., Салаватова Г. Г., Шардина Л. А., Попов А. А. Неспецифический аортоартериит: клиника, критерии активности, диагностика заболевания	57
Павлуш Д. Г., Павлуш Е. Н., Матвеева Н. Ю., Калиниченко С. Г., Дюйзен И. В. Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения	69
Козьмин-Соколов Н. Б. Миграция водителя ритма и суправентрикулярные эктопические ритмы у подростков – электрокардиографические варианты, распространенность и их клиническое значение	79
Розенфельд И. И., Лобынцева Е. А. Моделирование оксидативного и психоземонального стресса у крыс с влиянием производных пириимидина	94
Мартусевич А. К., Кривоногова П. Л., Биткина О. А. Дифференциально-диагностическое значение оценки кристаллогенных свойств пузырной жидкости у пациентов с буллезными дерматозами	106
Андреева В. Э., Преображенская Е. В., Белова Н. В., Черкасова И. В. Оценка удовлетворённости пациентов стационара медицинской помощью как инструмент повышения качества работы клиники	117

# Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание  
с открытым доступом

**№ 2, 2018**

## Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

## Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.  
Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)  
Барях Е. А. к.м.н.  
Бобров А. Е. д.м.н.  
Васильченко М. И. д.м.н.  
Винонен М. MD PhD (Финляндия)  
Власов В. В. д.м.н.  
Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)  
Застрожин М. С. к.м.н.  
Зубова Е. Ю. д.м.н.  
МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)  
Михайлов С. MChB; MRN; MSc (Великобритания)  
Мокина Н. А. д.м.н.  
Мыльников А. Г. д.м.н.  
Немцов А. В. д.м.н., профессор  
Пережогин Л. О. д.м.н.  
Переходов С. Н. д.м.н.  
Петухов А. Е. к.фарм.н.  
Плавинский С. Л. д.м.н., профессор  
Платонов Д. Ю. д.м.н.  
Родионов А. А. к.м.н.  
Савчук С. А. д.х.н.  
Тетенова Е. Ю. к.м.н.  
Тульчинский Т. Г. MD MRN (Израиль)  
Шабашов А. Е. к.м.н.  
Шамов С. А. д.м.н.  
Шахмарданов М. З. д.м.н.

## Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

## Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

## Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н.  
Белобородов В. Б. д.м.н., профессор  
Бондарь И. В. д.м.н.  
Боярский С. Г. к.м.н.  
Брюн Е. А. д.м.н., профессор  
Виноградов Н. А. д.м.н.  
Газизова И. Р. д.м.н.  
Гаспаришвили А. Т. к.философ.н.  
Кошкина Е. А. д.м.н., профессор  
Лоскутов И. А. д.м.н.  
Никифоров В. В. д.м.н.  
Новиков Г. А. д.м.н.  
Петров С. Ю. д.м.н.  
Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор  
Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор  
Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор  
Сахарова Г. М. д.м.н.  
Фролов М. Ю. к.м.н.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: [fsmj.ru](http://fsmj.ru)

© Журнал «Медицина», 2018

# Реформа медицинского образования в России в рамках Болонской декларации «О едином европейском образовательном пространстве»

**Пищита А. Н.**

*д.м.н., д.ю.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья*

*ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО).*

**Автор для корреспонденции:** *Пищита Александр Николаевич, e-mail: alexpischita@mail.ru*

**Финансирование.** *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Конфликт интересов.** *Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

## Аннотация

В статье анализируются основные принципы реформирования систем высшего образования в европейских странах, связанного с созданием единого глобального рынка образовательных услуг и обеспечением свободного трансграничного перемещения квалифицированной рабочей силы. Присоединение России к Болонскому процессу в сентябре 2003 года до настоящего времени вызывает споры и сомнения в целесообразности тотального подчинения европейским образовательным стандартам. Особенно явно это проявляется в системе медицинского образования, реформа которого не завершена до настоящего времени.

**Ключевые слова:** реформа профессионального образования, болонский процесс, реформа медицинского образования в России

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-1-9

Инновационное развитие национального здравоохранения любой страны невозможно без институциональных преобразований, повышения эффективности научных и образовательных организаций, устранения межведомственной разобщенности и развития научных школ в ведущих медицинских ВУЗах страны.

Все чаще высказываются мнения о необходимости реформирования науки и образования, поскольку учебные заведения и научно-исследовательские организации должны играть роль инициаторов социального и экономического развития современного общества. Глобализация требует унификации системы образования, оценки научной деятельности, форм организации и проведения научных исследований во всем мире. Развивающееся постиндустриальное общество требует человека нового типа – работника ассоциативного, а не технологического, для которого важнейшим условием результативной профессиональной деятельности является творческое мышление: умение создавать новое, по-иному использовать общеизвестные данные, а главное, быть способным решать проблемы, требующие нестандартного подхода. Что особенно актуально для специалистов в сфере охраны здоровья граждан.

Реформирование национальных систем высшего образования последних десятилетий в Европе, а теперь и в России проходит в рамках так называемого Болонского процесса, который характеризуется сближением и гармонизацией систем образования стран-участниц этого процесса с целью создания единого европейского образовательного пространства. Официальной датой начала Болонского процесса принято считать 19 июня 1999 г., когда в итальянском городе Болонья на специальной конференции, министры образования 29 европейских государств приняли Болонскую декларацию: «Зона европейского высшего образования». В числе основных документов, отражающих развитие Болонского процесса, следует отметить следующие:

- Совместная декларация о гармонизации архитектуры европейской системы высшего образования четырех министров, представляющих Великобританию, Германию, Францию и Италию (Париж (Сорбонна)), 25 мая 1998 г.);
- Коммюнике Совещания европейских министров, ответственных за высшее образование «К европейскому пространству высшего образования» (Прага, 19 мая 2001 г.);
- Заключительный доклад рабочей группы Сетей ENIC/NARIC «Решение вопросов признания в болонском процессе» (Страсбург-Бухарест, 2001 г.);
- Гетеборгская декларация студентов (Гетеборг, Швеция, 25 марта 2001 г.).

Для создания пространства европейского высшего образования и продвижения европейской системы высшего образования по всему миру, страны-участницы Болонского процесса в ближайшей перспективе наметили достижение следующих первоочередных целей:

1. Принятие системы легко понимаемых и сопоставимых степеней, в том числе, через внедрение приложения к диплому, для обеспечения возможности трудоустройства европейских граждан и повышения международной конкурентоспособности европейской системы высшего образования.
2. Принятие системы, основанной на двух основных уровнях образования: достепенного (первичного) и послестепенного (последипломного).

Степень, присуждаемая по окончании обучения на первом образовательном уровне, должна быть востребованной на европейском рынке труда как профессиональная квалификация соответствующего уровня. Второй образовательный уровень должен завершаться получением степени магистра или степени доктора наук (кандидата наук в российской системе), как это принято во многих европейских странах. Доступ ко второму уровню образования возможен только после успешного окончания первого уровня обучения продолжительностью не менее трех лет.

В послестепенном цикле должен быть выбор между более короткой по продолжительности программой получения степени магистра и более длительной программой получения докторской степени с возможностью перехода от одной программы к другой. И в той и в другой программах соответствующий акцент должен быть сделан на исследовательской и самостоятельной работе [1].

3. Внедрение системы кредитов (аккредитационных баллов) по типу ECTS – европейской системы зачетных единиц трудоемкости, как надлежащего средства поддержки крупномасштабной студенческой мобильности. Кредиты могут быть получены также и в рамках среднего специального образования, не являющегося высшим, но предполагающего непрерывное последипломное обучение в течение всей профессиональной деятельности, если такое образование включено в систему непрерывного последипломного образования по данной специальности.

4. Содействие мобильности человеческих ресурсов путем устранения препятствий для эффективного свободного перемещения, как студентов, так и преподавателей, с учетом соблюдения следующих условий.

Студентам должна быть обеспечена возможность свободного доступа к диверсифицированным программам, включающим возможность междисциплинарных занятий, развития знания иностранных языков и использования новых информационных технологий, а также к сопутствующим не образовательным услугам (проживание, питание, бытовые, транспортные, оздоровительные, медицинские и иные услуги). Студенты как доступного, так и послестепенного уровней обучения должны проводить, по крайней мере, один семестр в учебных заведениях вне своей собственной страны.

В то же время, все большее количество преподавательского и исследовательского персонала должно работать в европейских странах, не являющихся их родиной. Быстрорастущая поддержка Европейским союзом мобильности учащихся и преподавателей должна использоваться полностью [2].

Преподавателям, исследователям и административному персоналу образовательных учреждений должен быть обеспечен зачет рабочего времени, затраченного на проведение научно-исследовательской работы, преподавание и стажировку в европейском регионе, без ущемления их законных прав.

5. Содействие европейскому сотрудничеству в обеспечении разработки сопоставимых критериев и методологий контроля качества образования.

6. Содействие продвижению европейских принципов высшего образования, особенно относительно развития учебных планов, межинституционального сотрудничества, систем мобильности, совместных программ обучения, практической подготовки и проведения научных исследований.

Участниками Болонского процесса в настоящее время являются 45 стран мира: Албания, Андорра, Армения, Австрия, Азербайджан, Бельгия, Босния и Герцеговина, Болгария, Хорватия, Кипр, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Грузия, Германия, Греция, Ватикан, Венгрия, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Черногория, Молдавия, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Македония, Румыния, Россия, Сербия, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Швейцария, Турция, Украина, Великобритания.

Гармонизации систем высшего образования стран-участниц Болонского процесса планируется достичь за счет:

- широкого распространения однотипных образовательных циклов,
- введения единых или легко поддающихся пересчету систем образовательных кредитов (зачетных единиц),
- внедрения единых (сопоставимых) форм фиксирования получаемых квалификаций,
- взаимного признания академических квалификаций,
- развития единых структур обеспечения качества подготовки специалистов и т. д. [3].

Болонская система сравнимых степеней предполагает трехуровневую систему высшего образования:

- первый уровень – бакалавриат (степень «бакалавр»);
- второй уровень – магистратура (степень «магистр»);
- третий уровень – докторантура (степень «доктор философии»).

В Европе доминируют две модели системы высшего образования:

- 1) бакалавриат (3 года обучения) + магистратура (2 года обучения) + докторантура (3 года обучения)
- 2) бакалавриат (4 года обучения) + магистратура (1 года обучения) + докторантура (3 года обучения).

Проведение образовательных реформ в духе Болонского процесса выгодно всем европейским странам, что подтверждается следующими аргументами.

1. Объединенный европейский рынок предполагает свободное перемещение производительных сил, товаров, услуг и капитала. В этой связи возникает потребность в сопоставимой оценке квалификации специалистов, без чего свободное передвижение и использование квалифицированных кадров невозможно.

2. Высшее образование становится высокорентабельной сферой бизнеса, в которой лидирующие позиции занимают образовательные учреждения США. Европа может рассчитывать на успешную конкуренцию в этой сфере только при условии объединения усилия всех европейских стран [4].

Россия присоединилась к Болонскому процессу в сентябре 2003 года на берлинской встрече министров образования европейских стран и приняла на себя обязательства реформировать до 2010 года свою систему высшего образования согласно единым европейским стандартам. Уже сейчас Болонское движение охватило практически все крупнейшие российские ВУЗы, которые должны будут в течении нескольких лет перейти на двухступенчатую систему подготовки кадров (бакалавриат и магистратура).

Реформа образования в Российской Федерации в рамках Болонского процесса началась с принятием Федерального закона от 29 декабря 2012 г. N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», целью которого является переход на четвертую модель образования. Переход образования на новую платформу вызван изменениями в современном глобальном мире, который становится инновационным и ориентированным на информационную экономику. Знания становятся все более востребованным в постиндустриальном обществе товаром, который производят исследователи, научные сотрудники, преподаватели, аспиранты, ординаторы и другие специалисты академических и исследовательских учреждений.

Процесс реформирования отечественного образования еще далек от завершения. Некоторые положения Болонского процесса вызывают дискуссии. Стоит ли вообще менять систему образования в России? Будет ли признаваться степень бакалавра на производстве? Как правильно выстроить экономические отношения в ВУЗе при переходе на новую систему? В различных странах, а иногда даже в пределах одной страны, полученные выпускниками ВУЗов квалификации с трудом поддаются сопоставлению. Нередко возникают сомнения в том, что дипломированный специалист является лицом с законченным высшим образованием. Точно так же в странах, где нет традиции присвоения квалификаций бакалавра и магистра или эта традиция, как в России, представляет собой нововведение, работодатели плохо представляют себе, чем отличается специалист-бакалавр от специалиста-магистра. Является ли вообще бакалавр специалистом с законченным высшим образованием?

Степень бакалавра, хотя и является высшим образованием, но, в определенной степени, ограничивает возможность трудоустройства такого специалиста. По мнению Л. Ю. Грудцыной, в системе российского высшего образования следует ограничить

возможности бакалавра получать высшее образование третьего уровня, минуя второй, то есть бакалавр не сможет поступить в аспирантуру или докторантуру, если аспирантура станет так называться на европейский манер. Вероятно, выпускники ВУЗов с дипломом бакалавра не должны допускаться к преподавательской работе в системе высшего образования [5].

Цель модернизации российского образования в среднесрочной перспективе состоит в обеспечении конкурентоспособности России на мировом образовательном рынке. Указанная цель достижима, если в ближайшие годы будет обеспечено оптимальное соотношение затрат и качества в сферах образования и науки [6], а также созданы эффективные механизмы административно-правового управления высшими учебными заведениями в России.

По мнению некоторых исследователей (Горохов В.Г., Четвериков А.О., Шкатулла В.И.), российская сфера образования не может порождать новые виды деятельности и быть инновационной, поскольку привязана к старым организационным структурам и государственным институтам, которые были сформированы еще в 60-е годы прошлого века и в соответствии с которыми осуществлялась подготовка кадров. Очевидно, что российские ВУЗы не охватывают этап практической подготовки кадров и не способны конкурировать на глобальном образовательном рынке, в отличие от западных ВУЗов, которые, помимо того, что оказывают образовательные услуги, в том числе в сфере бизнес-процесса, являются еще крупными научными центрами, ведущими постоянную исследовательскую работу, как теоретического, так и прикладного характера.

Несмотря на предоставленную несколько лет назад возможность российским ВУЗам заниматься предпринимательской деятельностью, в силу существующих правовых и организационных коллизий и неотлаженного механизма оптимизации налогообложения в сфере образования, на данный момент времени довольно затруднительно говорить о четкой схеме коммерциализации ВУЗовской науки, что также не повышает конкурентоспособность отечественного образовательного кластера [7].

Преобразования, проводимые в России на протяжении последних лет, с очевидностью свидетельствуют о стремлении нашей страны к интеграции в мировое экономическое пространство. Уже сегодня Россия в известной степени зависит от глобальных потоков трудовых ресурсов, капиталов, товаров, технологий, информации и т.д. Интеграция в мировой рынок требует решения ряда проблем, из которых особо выделяется проблема гармонизации российского и международного образования, в том числе и медицинского.

Реформа отечественного образования необходима. Российская система образования должна перейти из режима выживания в режим развития. Однако, по мнению профессора В.Е. Шукшунова, вступая в Болонский процесс, «мы обязаны руководствоваться интересами нашей страны, мы не должны утратить наши выверенные временем традиции в образовании, мы не должны отказаться от тех несомненных

преимуществ, которые имеет российская система образования – научность, фундаментальность, системность, практическая направленность» [8].

Целью реформы образования и науки в медицине является совершенствование исследовательской и образовательной деятельности, направленной на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья населения, на основе внедрения инновационных технологий в практическое здравоохранение и повышение квалификации медицинских работников всех специальностей.

Стратегия реформы медицинского образования должна быть направлена на реализацию государственной политики в сфере здравоохранения, повышение качества и доступности медицинской помощи населению Российской Федерации, включая разработку современных продуктов, освоение инновационных технологий и развитие компетенций.

Проводимая реформа поможет сформировать единое научное, образовательное и практикоприменительное пространство с взаимодополняющими компетенциями коллективов и специалистов, развитием инфраструктуры и дистанционных технологий в медицине, охватывающих всю инновационную цепочку от лаборатории до клиники.

Преобразования в сфере медицинского образования и науки должны создать тесную взаимосвязь между проводимыми научно-исследовательскими работами, непрерывным учебно-педагогическим процессом, обеспечением населения качественной доступной медицинской помощью и достижением наивысшего уровня здоровья нации.

## Выводы

1. Реформа отечественного медицинского образования необходима в условиях повышающейся конкуренции на рынке образовательных услуг и повышения мобильности квалифицированной рабочей силы.
2. Переход на трехуровневую систему образования сопряжен с принципиальной перестройкой всей национальной системы медицинского образования, поскольку в системе медицинского образования не существовало деления специалистов на бакалавров, специалистов и магистров.
3. До настоящего времени не определена профессиональная ниша для специалистов с европейскими подуровнями высшей профессиональной подготовки. Отечественные эксперты по-разному трактуют возможности практической деятельности для бакалавров, специалистов и магистров, а руководители медицинских организаций не могут отличить их по уровню подготовки.

4. На промежуточном этапе проводимой реформы медицинского образования сложно оценить конечный результат, но уже сейчас отмечается существенное снижение уровня подготовки специалистов с высшим медицинским образованием.

## Список литературы

1. Совместная декларация о гармонизации архитектуры европейской системы высшего образования четырех министров, представляющих Великобританию, Германию, Францию и Италию. Париж (Сорбонна), 25 мая 1998 г. URL: <http://base.garant.ru/2564381/> (дата обращения: 04.04.2018).
2. Зона Европейского высшего образования. («Болонская декларация») Совместное заявление европейских министров образования (Болонья, Италия, 19 июня 1999 г.). СПС «ГАРАНТ».
3. Шкатулла В.И. Образовательное право России: учебник для вузов. М.: «Юстицинформ», 2015.
4. Баранков В.Л. Правовые аспекты использования сетевой, электронной и дистанционной форм реализации образовательных программ. *Журнал российского права*, 2017; (3): 129-136.
5. Грудцына Л.Ю., Лагуткин А.В. Образовательные кластеры: модернизация высшего образования в России: монография. М.: «ЮРКОМПАНИ», 2014.
6. Постановление Правительства РФ от 23 декабря 2005 г. N 803 «О Федеральной целевой программе развития образования на 2006-2010 годы». СЗ РФ, 2006; (2). Ст. 186.
7. Захаревич В.Г., Обуховец В.А., Попов В.П. Болонский процесс и российская система академических степеней. X академические чтения «Образование и наука: проблемы и перспективы развития» (Новочеркасск, 24-25 июня 2004 г.). Новочеркасск, 2004.
8. Доклад президента МАН ВШ, Заслуженного деятеля науки и техники РФ, доктора технических наук, профессора В.Е. Шукшунова на Годичном собрании МАН ВШ «Анализ и оценка ситуации в сфере образования. Позиция МАН ВШ» 18 марта 2005 г. М., 2005. С. 14.

## The reform of medical education in Russia within the framework of the Bologna Declaration «On the European Higher Education Area»

**Pishchita A. N.**

*Doctor of Medicine, Doctor of Law, Professor, Chair for Health Organization and Public Health*

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

**Corresponding author:** Pishchita Alexander; **e-mail:** [alexpischita@mail.ru](mailto:alexpischita@mail.ru)

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

The article analyzes the main principles of reforming higher education systems in European countries associated with the creation of a single global market of educational services and ensuring the free cross-border movement of skilled labor. Russia's accession to the Bologna process in September 2003 so far raises disputes and doubts about the expediency of total submission to European educational standards. This is particularly evident in the health education system, the reform of which has not been completed to date.

**Key words:** professional education reform, Bologna process, medical education reform in Russia

## References

1. Sovmestnaya deklaratsiya o garmonizatsii arkhitektury evropejskoj sistemy vysshego obrazovaniya chetyrekh ministrov, predstavlyayushhikh Velikobritaniyu, Germaniyu, Frantsiyu i Italiyu. Parizh (Sorbonna), 25 maya 1998 g. [Joint Declaration on harmonization of the architecture of the European higher education system by the four Ministers representing the UK, Germany, France and Italy. Paris (Sorbonne), May 25, 1998] Available at: <http://base.garant.ru/2564381/> (In Russ.)
2. Zona Evropejskogo vysshego obrazovaniya. («Bolonskaya deklaraciya») Sovmestnoe zayavlenie evropejskih ministrov obrazovaniya (Bolon'ya, Italiya, 19 iyunya 1999 g.). [The European higher education area. (Bologna Declaration) Joint statement by the European Ministers of education (Bologna, Italy, 19 June 1999).] Retrieved from: SPS «GARANT» (In Russ.)
3. Shkatulla V.I. Obrazovatel'noe pravo Rossii: uchebnik dlya vuzov. M.: [Educational law of Russia: textbook for universities]. Moscow: «Yusticinform», 2015. (In Russ.)
4. V.L. Barankov Pravovye aspekty ispol'zovaniya setevoy, ehlektronnoj i distancionnoj form realizacii obrazovatel'nyh programm [Legal aspects of the use of network, electronic and remote forms of educational programs]. *Zhurnal rossijskogo prava [Journal of Russian law]*, 2017; (3): 129-136. (In Russ.)
5. Grudcyna L.Yu., Lagutkin A.V. Obrazovatel'nye klasteri: modernizaciya vysshego obrazovaniya v Rossii: monografiya [Educational clusters: modernization of higher education in Russia: monograph]. Moscow: «YURKOMPANI», 2014. (In Russ.)
6. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 23 dekabrya 2005 g. No. 803 «O Federal'noj celevoj programme razvitiya obrazovaniya na 2006-2010 gody» [The Russian Federation Government Decree of 23.12.2005 No. 803 "On the Federal targeted program for development of education for 2006-2010"]. *Collection of Legislation of the Russian Federation*, 2006; (2): Art. 186. (In Russ.)
7. Zaharevich V.G., Obuhovec V.A., Popov V.P. Bolonskij process i rossijskaya sistema akademicheskikh stepenej [Bologna process and the Russian system of academic degrees]. X akademicheskie chteniya «Obrazovanie i nauka: problemy i perspektivy razvitiya» (Novocherkassk, 24-25 iyunya 2004 g.) [In X academic readings "Education and Science: Problems and Prospects for Development", (Novocherkassk, 24-25 of June, 2004)]. Novočerkassk, 2004. (In Russ.)
8. Doklad prezidenta MAN VSH, Zasluzhennogo deyatelya nauki i tekhniki RF, doktora tekhnicheskikh nauk, professora V.E. Shukshunova na Godichnom sobranii MAN VSH «Analiz i ocenka situacii v sfere obrazovaniya. Poziciya MAN VSH» 18 marta 2005 g [Analysis and assessment of the situation in education. Stance of MAN VSH. Report of the President of IHEAS, Honored worker of science and technology of the Russian Federation, Professor V.E. Shukshunov at the IHEAS annual meeting, 18.03.2005]. Moscow, 2005. (In Russ.)

# Роль фемтосекундного лазера в развитии хирургии роговицы

**Мамиконян В. Р.**

*д.м.н., проф., директор*

**Карамян А. А.**

*д.м.н., проф., главный научный сотрудник*

**Труфанов С. В.**

*д.м.н., ведущий научный сотрудник*

**Осипян Г. А.**

*к.м.н., старший научный сотрудник*

**Петров С. Ю.**

*к.м.н., ведущий научный сотрудник*

**Сафонова Д. М.**

*к.м.н., младший научный сотрудник*

*ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Россолимо ул., 11 А, Б, 119021 Москва, Российская Федерация.*

**Автор для корреспонденции:** Сафонова Дарья Максимовна, **e-mail:** [dmsafonova@gmail.com](mailto:dmsafonova@gmail.com)

**Финансирование.** Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

Статья посвящена современным возможностям применения фемтосекундного лазера в хирургии роговицы. В части, посвященной рефракционной хирургии детально рассматривается операция фемтоLASIK, её преимущества перед классической модификацией, специфические осложнения, характерные для проведения операции с применением фемтосекундных технологий, а также кераторефракционные вмешательства SMILE, ReLEx и возможности коррекции пресбиопии с помощью имплантации инлаев. Также в статье рассмотрены особенности проведения различных видов кератопластики с участием фемтолазерных технологий: преимущества, недостатки и послеоперационный прогноз.

**Ключевые слова:** фемтосекундный лазер, рефракционная операция, фемтоLASIK, сквозная кератопластика, послойная кератопластика

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-10-34

## Введение

Появление технологии фемтосекундного лазера, удостоенной Нобелевской премии по химии в 1999 г., произвело настоящую революцию в хирургии роговицы и рефракционной хирургии, повысив безопасность, точность и предсказуемость их результатов по сравнению с использованием механических микрокератомов [83]. Принцип его действия основан на сверхкоротких световых импульсах ( $10^{-15}$  сек) с длиной 1053 нм, которые вызывают фоторазрушение ткани с минимальным сопутствующим повреждением [70, 83,

86]. Это позволяет выполнять без помощи лезвия разрезы разной геометрии на любую глубину с высочайшей точностью. В данном обзоре представлены достижения в сфере хирургии роговицы, ставшие возможными благодаря использованию технологии фемтосекундных лазеров.

## ФемтоLASIK

### Характеристики лоскута

Фемто-ассистированный LASIK (фемтоLASIK) имеет ряд преимуществ перед микрокератом-ассистированной операцией, преимущественно связанных, во-первых, с высокой точностью проводимой процедуры, снижающей риск сквозной перфорации поверхностного лоскута или его полного среза [74], а во-вторых, с поддержанием близкого к физиологическому уровня внутриглазного давления (ВГД) на протяжении выполнения среза, что позволяет минимизировать период транзиторной потери зрения (т.н. период блэкаута). Также в нескольких работах встречаются упоминания о снижении выраженности симптоматики «красного глаза» при использовании фемтосекундного лазера по сравнению со стандартным проведением операции [78]

Многие исследования продемонстрировали, что диаметр, предсказуемость и однородность толщины по всей площади лоскута его при формировании фемтосекундным лазером характеризуются большей точностью по сравнению с формированием лоскута микрокератомом [32,52,61,75,88,101,103]. Аккуратность и точность разрезов, которые обеспечивает фемтосекундный лазер, позволяют выкраивать тонкие (100-110 мкм) и сверхтонкие планарные лоскуты, заметно более однородные по толщине [103], чем лоскуты в виде мениска (более тонкие в центральной зоне и утолщенные на периферии), которые формирует механический микрокератом. Помимо всего прочего, это позволяет хирургу придавать определенный угол периферии лоскута, что обеспечивает его большую стабильность и уменьшает вероятность врастания эпителия [37,72,102]. Еще одно существенное преимущество фемтосекундного лазера заключается в возможности продолжать рез в случае потери присасывания или технических сбоев и даже сформировать под первым лоскутом второй, который будет иметь почти стандартное качество, с минимальным риском серьезных последствий.

Так, Zhang и соавт. [102] проводили сравнительное исследование толщины и морфологии лоскутов, сформированных фемтосекундным лазером WaveLight FS200 (Alcon Laboratories Inc., США) и механическим микрокератомом, посредством оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка. Результаты электронной микроскопии свидетельствуют о том, что при формировании лоскутов микрокератомом Moria и фемтосекундным лазером IntraLase с частотой 15 кГц качество стромального ложа

примерно одинаковое, в то время как фемтосекундный лазер IntraLase с частотой 30 кГц обеспечивает более высокое качество стромального ложа, чем микрокератом Morgia и лазер с частотой 15 кГц [77]. О меньшей частоте осложнений, лучшей прогнозируемости толщины лоскута, меньшем хирургически индуцированном астигматизме и скорости восстановления зрения после фемтоLASIK по сравнению с LASIK, выполненном с использованием микрокератомов также сообщается в исследованиях Kezirian, Stonecipher [39] и Rajic и соавт. [61].

Ещё одно из отличий фемтосекундного лазера от микрокератома заключается в том, что работа на последнем больше изменяет биомеханику роговицы [47]. Результаты исследований по биомеханике свидетельствуют о том, что, в случае формирования однородных по толщине тонких лоскутов, роговицы более стабильны по сравнению с толстыми лоскутами [41,69]. С момента своего внедрения в клиническую практику технологии фемтосекундного лазера претерпели ряд усовершенствований. В частности, кавитационные пузырьки стали меньше и более плотно упакованными, благодаря чему стромальные «мостики» практически не имеют сопротивления. Возможность формировать более тонкие лоскуты с более гладким интерфейсом при минимальном влиянии на архитектуру стромы позволяет разрезать меньше вертикальных пластинок, чем горизонтальных, тем самым уменьшая ослабляющий эффект, обусловленный формированием лоскута. Использование фемто-лазера дает возможность варьировать положение и длину ножки лоскута, разрабатывать алгоритмы формирования лоскутов овальной формы (у которых вертикальный диаметр меньше горизонтального) или лоскутов с вывернутыми краями, которые характеризуются большей механической стабильностью [59, 62-64, 89], а также поддерживать острый угол бокового реза (150°), благодаря которому роговица меньше страдает от биомеханического стресса [41].

## Исходы в раннем и отдаленном периоде

При исследовании качества зрения в послеоперационном периоде, ряд исследователей отмечает более высокую контрастную чувствительность и большую пространственную частоту в группе фемтосекундного лазера по сравнению с группой микрокератома как в фотопических, так и скотопических условиях [55]. Также, во время проспективного рандомизированного исследования, оценивавшего индуцированные абберрации после формирования роговичного лоскута, Tran и соавт. пришли к выводу, что при выкраивании лоскута фемтосекундным лазером абберрации высших порядков не увеличивались, в то время как при выкраивании лоскута микрокератомом Hansatome отмечено существенное увеличение таких аббераций [93], а Durrie при схожих результатах также отмечал, что в группе фемтосекундного лазера острота зрения без коррекции в раннем послеоперационном периоде (до 3 месяцев) выше, а величина остаточного астигматизма меньше, чем в группе микрокератома Hansatome [17].

Kanelloropoulos и Assimelis проанализировали результаты LASIK, выполненного по поводу миопии, на фемтосекундном лазере FS200 и эксимерном лазере EX500 у 109 пациентов через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Они установили, что через 3 месяца острота зрения оказалась выше 1,0 в 94,7% случаев, оставаясь таковой в сроки до 12 месяцев [38]. Аналогичные данные были получены Han и соавт. [27], которые продемонстрировали высокую эффективность и стабильность результатов миопического LASIK: в течение первого года на 98% глаз манифестная рефракция находилась в диапазоне  $\pm 1,0$  Дптр.

Gil-Cazorla и соавт. [24] провели ретроспективное нерандомизированное интервенционное сравнительное исследование серии случаев, проанализировав результаты гиперметропического LASIK, выполненного на 72 глазах с помощью фемтосекундного лазера IntraLase 60 кГц, и гиперметропического LASIK, выполненного на 72 глазах с помощью микрокератома Moria M2. Они установили, что в группе фемтоLASIK наблюдается статистически достоверно меньшая величина остаточного сферического компонента и более высокая некорригированная острота зрения по сравнению с группой LASIK посредством микрокератома. В другом исследовании сравнивали результаты гиперметропического фемтоLASIK с управлением по топографии, выполненного на IntraLase FS60 и Wavelight FS200 и эксимерном лазере Wavelight (400 кГц) на 202 глазах (срок наблюдения 24 месяца). Хотя это исследование и не было сравнительным, его результаты свидетельствовали о стабильности и высокой эффективности коррекции без существенного изменения величины аберраций [34].

## Осложнения после LASIK

Использование фемтосекундного лазера позволяет существенно снизить частоту таких осложнений, как перфорация лоскута, эрозия эпителия, неполный срез, полный срез, неравномерный срез и складки боуеновой оболочки. В случае выполнения LASIK с помощью фемтосекундного лазера гораздо меньшее значение имеет ремоделирование эпителия [22,84], предположительно, в связи с меньшей скоростью изменения кривизны стромы [71] и биомеханической стабильности, особенно при больших степенях коррекции [35].

В литературе встречаются разные данные о частоте встречаемости синдрома «сухого глаза» после различных модификаций LASIK [8,90]. У человека нервные волокна роговицы идут радиально от периферии по направлению к центру в переднюю треть стромы [16,58], затем проникают через боуенову мембрану и, разветвляясь в горизонтальном и вертикальном направлениях между боуеновой мембраной и базальным эпителием, формируют так называемое суббазальное нервное сплетение. При выкраивании лоскута для LASIK и далее в процессе эксимер-лазерной абляции это нервное сплетение страдает особенно сильно, чем и обусловлена высокая частота этого осложнения. Согласно данным, полученным Salomão и соавт., через месяц после фемтоLASIK (IntraLase) частота встречаемости проявлений «сухого глаза» и поверхностных точечных эпителиальных

эрозий была гораздо меньше [73], чем в группе выполнения аналогичной операции с помощью микрокератома. Предположительно, это связано с тем, что при формировании более тонких лоскутов повреждается меньше афферентных нервных волокон передней стромы роговицы, а также с большей повреждаемостью бокаловидных клеток при использовании микрокератома за счёт более высокого уровня ВГД во время операции. Кроме того, в группе IntraLase гораздо меньшему количеству пациентов требуется назначение циклоспорина местного действия. Однако, в рандомизированном клиническом исследовании Golas и соавт., выполненном на 51 пациенте [25] через 1, 3, 6 и 12 месяцев после LASIK статистически достоверной разницы в симптомах «сухого глаза» выявлено не было.

Отдельно стоит выделить группу осложнений, специфичных для фемтосекундного лазера, таких как формирование кавитационных пузырьков газа (непрозрачный пузырьковый слой, OBL). Кавитационные пузырьки обычно исчезают в течение нескольких минут, но их наличие может помешать визуализации и распознаванию зрачка трекером эксимерного лазера. В отдельных случаях было отмечено появление пузырьков в передней камере, предположительно или вследствие случайного попадания лазерных импульсов во влагу передней камеры (ПК) [94], или в связи с ретроградной миграцией газовых пузырьков из стромы роговицы через шлеммов канал в переднюю камеру. С помощью канюли эти пузырьки можно аккуратно сместить из проекции зрительной оси на периферию. Частоту встречаемости подобных осложнений, в том числе в ПК, можно уменьшить, варьируя дизайн лоскута [36] и продолжительность импульса [76].

К осложнениям фемтоLASIK также относится глэр по типу радуги, описываемый пациентами как наличие нескольких цветowych полос, и возникающий вследствие светорассеяния по задней поверхности интерфейса. Впервые данный феномен, не имеющий взаимосвязи с возрастом, полом или величиной рефракционной ошибки, был описан в 2008 г. Krueger и соавт. [44]. Vamba и соавт. [7] выявили положительную корреляцию между возникновением этой аберрации и увеличением лазерной энергии. По мере выхода на рынок фемтосекундных лазеров нового поколения с улучшенной фокусировкой частота встречаемости этого осложнения, скорее всего, будет снижаться [7,21,44].

Транзиторное повышение светочувствительности – еще одно осложнение, характерное для фемтоLASIK, которое развивается в течение нескольких недель после выполнения процедуры. Данный синдром характеризуется появлением светобоязни разной степени выраженности, в некоторых случаях с минимальным сопутствующим воспалительным процессом в роговице [60]. Считается, что транзиторное повышение светочувствительности обусловлено биохимическим ответом кератоцитов на около-инфракрасную лазерную энергию или воспалительной реакцией соседних тканей на газовые пузырьки [87]. Хотя явные признаки воспаления в данном случае отсутствуют, активная терапия стероидами в раннем послеоперационном периоде снижает частоту встречаемости синдрома транзиторного повышения светочувствительности с 2,8% до

0,4%, о чем свидетельствуют данные Mupoz и соавт. [60]. Кроме того, в ходе этого исследования было установлено, что диффузный ламеллярный кератит (ДЛК) чаще развивается на фоне транзиторного повышения светочувствительности (30%), чем в его отсутствие (3%). При увеличении частоты следования импульсов, позволяющем снизить затраты энергии для выкраивания лоскута, встречаемость синдрома транзиторного повышения светочувствительности снижается [87].

Диффузный ламеллярный (интерстициальный) кератит, также известный как синдром «песков Сахары», представляет собой стерильную воспалительную реакцию, которая, как правило, развивается в течение недели после LASIK. Исследования Gil-Cazorla, Chan и Moshirfar [12,23,56] свидетельствуют о том, что после фемтоLASIK (IntraLase) частота встречаемости ДЛК выше, чем после LASIK, выполненного с помощью микрокератомов Moria и Hansatome. По-видимому, это можно объяснить более выраженным воспалительным процессом в интерфейсе лоскута в ответ на воздействие лазерной энергии и формирование пузырьков газа, которые способствуют активации кератоцитов передней стромы (что подтверждается данными конфокальной микроскопии) [32].

## Современные модификации

В 2008 г. в клиническую практику была внедрена методика рефракционной экстракции линтикулы (ReLex) и ее модификация, экстракция линтикулы через малый разрез (SMILE), оба этапа которой – формирование лоскута и рефракционная экстракция линтикулы – осуществляются на одной лазерной платформе, в отличие от классического фемто-LASIK, использующего разные системы для этапа выкраивания лоскута (фемтосекундная) и этапа абляции стромального ложа (эксимерная) [9,79,80].

Потенциально SMILE имеет больше преимуществ, чем ReLex, поскольку он не требует формирования лоскута, что минимизирует нарушение архитектоники передней стромы (поскольку роговичный линтикул извлекается из средних слоев стромы), а также обеспечивает сохранение биомеханической целостности и стабильности роговицы [69,102]. Минимальная травматизация переднего эпителия роговицы, боуменовой мембраны и передней стромы снижает риск синдрома «сухого глаза» и послеоперационный дискомфорт [15,16,20,50,99].

Результаты проспективных исследований Coskunseven, Demirok и др. свидетельствуют об одинаковых (или даже лучших) результатах ReLex и SMILE по сравнению с традиционным LASIK [15,16,68,95]. Считается, что потенциально SMILE точнее, чем LASIK, поскольку ее результаты не зависят от факторов окружающей среды, которые могут повлиять на эксимерлазерную абляцию стромы (плотность энергии лазерного излучения, разница в степени гидратации стромы и т.д.). Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут выявить, какая методика больше подходит в тех случаях, когда можно использовать обе вариации. Достоинством LASIK является большой клинический и

научный опыт, однако новые технологии являются весьма перспективными с точки зрения не только эффективности, но и качества жизни (менее выраженная симптоматика «сухого глаза» и чувствительность роговицы).

## Фемтолазерная коррекция астигматизма

Лечение астигматизма средней и высокой степени всегда представляло собой непростую задачу для рефракционных хирургов. Для его коррекции до недавнего времени использовались преимущественно очки, контактные линзы, торические ИОЛ и эксимерлазерная абляция. Однако благодаря последним разработкам в области программного обеспечения лазерных платформ, появилась возможность говорить и о фемто-лазерной коррекции роговичного астигматизма [1,98], привлекающей к себе внимание в силу той точности, которую обеспечивает фемтосекундный лазер при выполнении разрезов внутри стромы роговицы. С этой целью для клинической практики одобрены астигматическая кератотомия (АК) и имплантация интрастромальных кольцевых сегментов. Опубликованы предварительные результаты коррекции роговичного астигматизма высокой степени после кератопластики, но поскольку литературных данных по этому вопросу мало, единого протокола хирургического вмешательства все еще нет.

Ведущим способом коррекции астигматизма величиной до 10 Дптр, в том числе после кератопластики, долгое время оставалась астигматическая кератотомия, позволяющая корректировать большую астигматическую ошибку, которую нельзя устранить посредством эксимерного лазера [26]. Однако у нее имеется и существенное ограничение: непредсказуемость роговичных разрезов, выполненных вручную, обуславливает вариабельность их глубины, повышает риск перфорации роговицы, недокоррекции и возникновения индуцированного неправильного астигматизма, а иногда даже увеличивает имеющийся астигматизм [30,43]. Использование технологий фемтосекундного лазера в процессе проведения АК повышает точность роговичных разрезов и позволяет контролировать их форму, длину, глубину и локализацию, а также улучшает функциональные исходы [10,28,40,46]. Поэтому первые попытки выполнить фемтосекундную астигматическую кератотомию были сделаны на глазах после кератопластики с цилиндрической рефракционной ошибкой средней и высокой степени (> 4,0 Дптр), но затем ее все чаще стали сочетать с хирургией катаракты [28,48]. Ваһар и соавт. сравнили результаты АК, выполняемой вручную, и фемтосекундной АК на 40 глазах 39 пациентов после кератопластики и установили, что после фемтосекундной АК острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией существенно выше, что объясняется повышенной аккуратностью и точностью фемтосекундного лазера и снижением частоты осложнений [5].

Наиболее часто встречающиеся осложнения фемтосекундной АК, такие как микроперфорации роговицы, склонные к самозаживлению, и незначительное воспаление в зоне разреза, обратимы. В случае тонкой роговицы возможна гиперкоррекция, поэтому при планировании хирургического вмешательства необходимо принимать в расчет данные топографии роговицы и пахиметрии.

Kymionis и соавт. описывают клинический случай коррекции астигматизма у 68-летней пациентки после кератопластики: на глубину 75% толщины роговицы в точке с наименьшей толщиной посредством фемтосекундного лазера IntraLase (частота 30 кГц) были выполнены два передних дугообразных разреза (длина дуги 60 градусов – на протяжении от 180 градусов до 240 градусов и от 320 градусов до 20 градусов), вследствие чего значение цилиндрического компонента уменьшилось с  $-4,0$  Дптр до  $-0,5$  Дптр, а некорригированная и максимально корригированная острота зрения улучшилась с  $0,33$  до  $0,4$  и с  $0,4$  до  $0,6$ , соответственно [48]. В другом случае для коррекции астигматизма после кератопластики фемтосекундным лазером IntraLase (частота 60 кГц) в донорском трансплантате под разными углами были выполнены глубокие парные дугообразные разрезы. На этом фоне величина цилиндрического компонента уменьшилась с  $9,3$  Дптр до  $6,5$  Дптр [42]. Еще одно исследование было проведено на 9 глазах 9 пациентов после кератопластики; предпринята попытка скорректировать астигматизм посредством одномоментного выполнения фемтосекундным лазером IntraLase (частота 60 кГц) двух парных разрезов, расположенных друг напротив друга, с длиной дуги 70 градусов на глубину 80% толщины роговицы в точке с наименьшей толщиной, центрированные по сильному меридиану с боковым резом 90 градусов. С помощью данной методики удалось уменьшить величину цилиндрического компонента с  $9,10 (\pm 3,90)$  Дптр до  $5,20 (\pm 1,50)$  Дптр (среднее  $\pm$  СО) и улучшить остроту зрения с максимальной коррекцией с  $0,66$  до  $0,8$  [10].

Астигматическую ошибку малой и средней степени (от  $1,0$  до  $3,0$  Дптр) также можно скорректировать, проведя механическое уплощение роговицы посредством имплантации интрастромальных кольцевых сегментов. Основным показанием к этой операции является эктазия роговицы (кератоконус, эктазия после LASIK, краевая пеллюцидная дегенерация). Имплантация интрастромальных сегментов призвана отсрочить пересадку роговицы или избежать ее. При проведении этой операции без участия фемтосекундного лазера, два дугообразных интрастромальных туннеля формируются механическим способом. Однако, механический способ выполнения разрезов связан с риском таких хирургических осложнений, как неполное формирование туннеля, перфорация эндотелия, экструзия или смещение сегмента, расплавление роговицы, появление гранулематозных частиц вокруг сегментов Intacs. Интрастромальные туннели, формируемые фемтосекундным лазером, характеризуются большей предсказуемостью и точностью, что позволяет свести эти осложнения к минимуму. При этой модификации фемтосекундным лазером формируется непрерывный круговой туннель на  $2/3$  толщины роговицы, после чего имплантируются пластиковые биосовместимые полиметилметакрилатные сегменты. Согласно исследованиям исходов имплантации

интрастромальных кольцевых сегментов с помощью фемтосекундного лазера, проведенными Coskunseven и Kymionis, общую частоту осложнений данной процедуры удалось снизить до 5,7% (49 из 850 случаев) [13,14]. Функциональные и рефракционные исходы подобных вмешательств с использованием фемтосекундного лазера и мануальной техники сопоставимы [65].

## Кератопластика с использованием фемтосекундного лазера

### Сквозная кератопластика

Исходы сквозной кератопластики напрямую зависят от центровки и перпендикулярности разреза роговицы реципиента и степени соответствия донорской роговицы стромальному ложу реципиента [45]. Использование фемтосекундного лазера позволяет оптимизировать исходы оперативных вмешательств вследствие большей точности выполнения разрезов как на роговице донора, так и на роговице реципиента, максимально точного сопоставления размеров удаляемого и пересаживаемого диска, увеличения площади соприкосновения донора и реципиента, что в свою очередь минимизирует риск смещения трансплантата и улучшает стабильность раны [85].

Еще одно преимущество использования фемтосекундного лазера в сквозной кератопластике заключается в возможности выкраивания трансплантатов с любой конфигурацией геометрии [45], которые нельзя сделать с помощью обычного трепана [19]. Результаты проспективного исследования, в ходе которого наблюдение за пациентами велось в течение года, свидетельствуют о высокой точности фемтосекундного лазера для формирования разрезов со сложной конфигурацией даже при выраженном помутнении роговицы.

Результаты экспериментальных исследований с формированием роговичных трансплантатов посредством фемтосекундного лазера, проведенных Bahar, Ignacio и Steinert, свидетельствуют о механической стабильности разрезов различной конфигурации (обратного грибовидного, грибовидного, зигзаг и «елка») [4,31,85]. Кроме того, согласно Price и соавт., в случае выполнения обратного грибовидного разреза более быстрое заживление позволяет раньше снять швы без риска расхождения его краев [66]. В ходе последующих исследований *in vivo* было показано, что проведение проникающей кератопластики с выполнением разреза типа зигзаг фемтосекундным лазером позволяет добиться хорошего сопоставления краев разреза и его полной герметичности, а острота зрения с максимальной коррекцией через 6 месяцев составляет более 0,7 [18]. Согласно данным, которые были получены при первом сравнении исходов трепанации (разрез типа зигзаг), сделанной вручную и фемтосекундным лазером, при использовании лазера величина индуцированного астигматизма меньше. Наиболее заметная разница имела

место через 1 и через 3 месяца, в дальнейшем средняя величина астигматизма в группе мануальной методики составляла 4,5 Дптр, а в группе лазерной методики – 3,0 Дптр ( $p = 0,018$ ) [19].

В послеоперационном периоде сквозной пересадки роговицы основную проблему составляет возникновение правильного и неправильного астигматизма. В ходе недавнего нерандомизированного ретроспективного исследования Levinger было продемонстрировано, что исходы фемтосекундной кератопластики с грибовидным разрезом (M-FLEK) у пациентов с кератоконусом лучше, чем стандартной сквозной кератопластики: несмотря на отсутствие достоверных различий по остроте зрения с максимальной коррекцией и количеству послеоперационных осложнений, величина астигматизма после M-FLEK была ниже:  $-2.84 \pm 1.08$  диоптрий, против  $-3.93 \pm 2.26$  диоптрий при стандартной СКП ( $p = 0.03$ ) [49].

## Послойная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера

Использование фемтосекундного лазера при проведении глубокой передней послойной кератопластики (DALK) позволяет точнее локализовать глубину разреза для введения воздуха, облегчая тем самым формирование «большого пузыря». Поэтому фемтосекундная DALK имеет ряд преимуществ перед мануальной методикой, обеспечивая, в частности, большую герметичность разреза и упрощая применение ножниц при отсечении остаточной стромы от десцеметовой мембраны [67]. Если в процессе процедуры происходит перфорация десцеметовой мембраны, то можно перейти на выполнение сквозной кератопластики, сохраняя при этом все преимущества, которые дает роговичный разрез заданной конфигурации. Как и в случае со сквозной кератопластикой, после послойной фемтосекундной кератопластики швы, как правило, снимаются раньше [19]. Недостатком фемтосекундной методики по сравнению с традиционной является более высокая стоимость.

В ходе недавних исследований Yoo и соавт. было показано, что фемтосекундная бесшовная передняя послойная кератопластика (FALK) характеризуется высокой безопасностью, эффективностью [100], а также стабильностью результатов в отдаленном периоде [82]. Эта методика, предложенная в 2008 г., предполагает выполнение сверхточных разрезов роговицы донора и реципиента, что обеспечивает репозицию краев без наложения швов. Отсутствие швов ускоряет зрительную реабилитацию и уменьшает величину индуцированного астигматизма [82,100].

Предложены новые подходы к формированию «большого пузыря» с участием фемтосекундного лазера, например, техника IntraBubble, с помощью которой в задних слоях стромы, примерно в 50 мкм от эндотелия, формируется канал. Через этот канал вводится воздух, способствующий расслаиванию роговицы [11]. Согласно Busin,

использование фемтосекундного лазера повышает вероятность получения «большого пузыря», а также помогает избежать осложнений и предотвратить переход от послойной техники операции к сквозной.

## Задняя эндотелиальная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера

Результаты первых лабораторных исследований Jones и соавт. указывают на сопоставимые результаты эндотелиальной кератопластики в группах выполнения операции посредством микрокератома и фемтосекундного лазера. Однако, исследователи считают, что потенциальное преимущество фемтосекундного лазера перед микрокератомом может состоять в создании менее гладкой поверхности, что должно способствовать более плотному прилеганию эндотелия к стромальному ложу [33]. Впрочем, в ходе недавних исследований Heinzelmann *in vivo* выяснилось, что при сравнимых результатах по показателям кератометрического астигматизма, сферического эквивалента и счета эндотелиальных клеток роговицы, функциональные исходы задней автоматизированной послойной кератопластики (DSAEK), выполняемой посредством микрокератома, лучше по сравнению с DSAEK, выполняемой посредством фемтосекундного лазера [29]. Более низкая острота зрения после использования фемтосекундного лазера предположительно может быть ассоциирована с наличием так называемого «хейза» в области интерфейса «донор-реципиент», представляющего собой пролиферативный ответ кератоцитов на их активацию энергетическим воздействием. Также на функциональные результаты могла повлиять нерегулярность поверхности эндотелия, связанная в первую очередь с аппланационной нагрузкой и компрессией роговицы при проведении лазерного этапа [96].

## Фемтосекундная коррекция пресбиопии

Современные хирургические возможности коррекции пресбиопии включают вмешательства на хрусталике и роговице [3,53,96]. Концепция интракорнеальных линз, так называемых роговичных инлаев, существует с конца 1940-х гг. Изначально они были предложены доктором Jose Barraquer для пациентов с миопией и афакией, а уже впоследствии стала рассматриваться идея их применения для коррекции пресбиопии.

Механизм коррекции пресбиопии с помощью инлаев заключается в изменении кривизны передней поверхности роговицы, изменении рефракционного индекса роговицы или увеличении глубины фокуса без изменения передней поверхности роговицы [97]. Увеличение глубины фокуса может быть достигнуто путем имплантации роговичных инлаев с маленькими отверстиями (апертурами). Их дизайн позволяет добиться увеличения глубины фокуса по принципу булавочного отверстия, которое «отсекает»

центральные лучи света и минимизирует отражение. В современной рефракционной хирургии эта методика получила наибольшее распространение, о чем свидетельствует растущее число ссылок в научной литературе.

Основными преимуществами инлаев являются: обратимость процедуры благодаря возможности удаления импланта, простота имплантации и репозиции и возможность выполнения рефракционных вмешательств для одновременной коррекции аметропий [2,57,92]. В послеоперационном периоде пациенты могут предъявлять жалобы на блики, гало, ухудшение ночного зрения и симптомы «сухого глаза», которые можно субъективно оценивать с помощью опросника по качеству зрения [54,81,92].

Имплантация роговичных инлаев с помощью фемтосекундного лазера обладает преимуществами при формировании лоскутов и карманов [51]. Так, в нескольких работах сообщается о хороших результатах фемтосекундной имплантации роговичных инлаев, которая дает существенное улучшение достаточной для повседневной жизнедеятельности остроты зрения без коррекции вблизи и на среднем расстоянии, и при этом оказывает минимальное влияние на остроту зрения без коррекции вдаль [6,91]. Tomita и соавт. сообщают о результатах имплантации инлаев с маленькими апертурами (Kamra, AcuFocus, США) и LASIK на 180 глазах. Через 6 месяцев после операции отмечено существенное улучшение средней остроты зрения вблизи и вдаль без коррекции – у всех пациентов бинокулярная острота зрения вдаль без коррекции составляла 1,0 [92].

## Заключение

Применение фемтосекундного лазера в офтальмологической практике открывает новые возможности в хирургии роговицы. Его внедрение в рефракционную хирургию позволило существенно улучшить безопасность, эффективность и прогнозируемость при выкраивании лоскутов для LASIK, а меньшая частота и выраженность послеоперационных осложнений способствуют повышению качества жизни пациентов. На данный момент продолжается изучение возможностей фемтосекундного лазера в ходе других кераторефракционных вмешательств (SMILE, коррекция астигматизма и пресбиопии), однако первые результаты выглядят перспективно. Проведение кератопластики с участием фемтолазерных технологий позволяет повысить точность соответствия донорской роговицы стромальному ложу реципиента, обеспечить герметичность разреза, снизить послеоперационный астигматизм, а также стабилизировать результаты в отдаленном периоде.

## Список литературы

1. Abbey A., Ide T., Kymionis G.D., Yoo S.H. Femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy in naturally occurring high astigmatism. *The British journal of ophthalmology* 2009; 93 (12): 1566-1569.
2. Alio J.L., Abbouda A., Huseynli S., Knorz M.C., et al. Removability of a small aperture intracorneal inlay for presbyopia correction. *Journal of refractive surgery* 2013; 29 (8): 550-556.
3. Arba Mosquera S., Alio J.L. Presbyopic correction on the cornea. *Eye and vision* 2014; 1: 5.
4. Bahar I., Kaiserman I., McAllum P., Rootman D. Femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty: stability evaluation of different wound configurations. *Cornea* 2008; 27 (2): 209-211.
5. Bahar I., Levinger E., Kaiserman I., Sansanayudh W., et al. IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for postkeratoplasty astigmatism. *American journal of ophthalmology* 2008; 146 (6): 897-904 e891
6. Baily C., Kohnen T., O'Keefe M. Preloaded refractive-addition corneal inlay to compensate for presbyopia implanted using a femtosecond laser: one-year visual outcomes and safety. *Journal of cataract and refractive surgery* 2014; 40 (8): 1341-1348.
7. Bamba S., Rocha K.M., Ramos-Esteban J.C., Krueger R.R. Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (6): 1082-1086.
8. Battat L., Macri A., Dursun D., Pflugfelder S.C. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001; 108 (7): 1230-1235.
9. Blum M., Kunert K., Schroder M., Sekundo W. Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010; 248 (7): 1019-1027
10. Buzzonetti L., Petrocelli G., Laborante A., Mazzilli E., et al. Arcuate keratotomy for high postoperative keratoplasty astigmatism performed with the intralase femtosecond laser. *Journal of refractive surgery* 2009; 25 (8): 709-714.
11. Buzzonetti L., Petrocelli G., Valente P. Femtosecond laser and big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty: a new chance. *Journal of ophthalmology* 2012; 2012: 264590.
12. Chan A., Ou J., Manche E.E. Comparison of the femtosecond laser and mechanical keratome for laser in situ keratomileusis. *Archives of ophthalmology* 2008; 126 (11): 1484-1490.
13. Coskunseven E., Kymionis G.D., Tsiklis N.S., Atun S., et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *American journal of ophthalmology* 2008; 145 (5): 775-779.
14. Coskunseven E., Kymionis G.D., Tsiklis N.S., Atun S., et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta ophthalmologica* 2011; 89 (1): 54-57.
15. Demirok A., Ozgurhan E.B., Agca A., Kara N., et al. Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2013; 90 (10): 1040-1047.
16. Denoyer A., Landman E., Trinh L., Faure J.F., et al. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology* 2015; 122 (4): 669-676.

17. Durrie D.S., Kezirian G.M. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. *Journal of cataract and refractive surgery* 2005; 31 (1): 120-126.
18. Farid M., Kim M., Steinert R.F. Results of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zigzag incision initial report. *Ophthalmology* 2007; 114 (12): 2208-2212.
19. Farid M., Steinert R.F., Gaster R.N., Chamberlain W., et al. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology* 2009; 116 (9): 1638-1643.
20. Ganesh S., Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted LASIK with SMILE in patients with myopia or myopic astigmatism. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (9): 590-596.
21. Gatinel D., Saad A., Guilbert E., Rouger H. Unilateral rainbow glare after uncomplicated femto-LASIK using the FS-200 femtosecond laser. *Journal of refractive surgery* 2013; 29 (7): 498-501.
22. Gauthier C.A., Holden B.A., Epstein D., Tengroth B., et al. Role of epithelial hyperplasia in regression following photorefractive keratectomy. *The British journal of ophthalmology* 1996; 80 (6): 545-548.
23. Gil-Cazorla R., Teus M.A., de Benito-Llopis L., Fuentes I. Incidence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with the IntraLase 15 kHz femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *Journal of cataract and refractive surgery* 2008; 34 (1): 28-31.
24. Gil-Cazorla R., Teus M.A., de Benito-Llopis L., Mikropoulos D.G. Femtosecond laser vs mechanical microkeratome for hyperopic laser in situ keratomileusis. *American journal of ophthalmology* 2011; 152 (1): 16-21 e12.
25. Golas L., Manche E.E. Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; 37 (8): 1476-1480.
26. Guell J.L., Vazquez M. Correction of high astigmatism with astigmatic keratotomy combined with laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2000; 26 (7): 960-966.
27. Han D.C., Chen J., Htoon H.M., Tan D.T., et al. Comparison of outcomes of conventional WaveLight((R)) Allegretto Wave((R)) and Technolas((R)) excimer lasers in myopic laser in situ keratomileusis. *Clinical ophthalmology* 2012; 6: 1159-1168.
28. Harissi-Dagher M., Azar D.T. Femtosecond laser astigmatic keratotomy for postkeratoplasty astigmatism. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2008; 43 (3): 367-369.
29. Heinzelmann S., Maier P., Bohringer D., Auw-Hadrich C., et al. Visual outcome and histological findings following femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted DSAEK. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013; 251 (8): 1979-1985.
30. Hoffart L., Proust H., Matonti F., Conrath J., et al. Correction of postkeratoplasty astigmatism by femtosecond laser compared with mechanized astigmatic keratotomy. *American journal of ophthalmology* 2009; 147 (5): 779-787, 787 e771.
31. Ignacio T.S., Nguyen T.B., Chuck R.S., Kurtz R.M., et al. Top hat wound configuration for penetrating keratoplasty using the femtosecond laser: a laboratory model. *Cornea* 2006; 25 (3): 336-340.
32. Javaloy J., Vidal M.T., Abdelrahman A.M., Artola A., et al. Confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *Journal of refractive surgery* 2007; 23 (2): 178-187.

33. Jones Y.J., Goins K.M., Sutphin J.E., Mullins R., et al. Comparison of the femtosecond laser (IntraLase) versus manual microkeratome (Moria ALTK) in dissection of the donor in endothelial keratoplasty: initial study in eye bank eyes. *Cornea* 2008; 27 (1): 88-93.
34. Kanellopoulos A.J. Topography-guided hyperopic and hyperopic astigmatism femtosecond laser-assisted LASIK: long-term experience with the 400 Hz eye-Q excimer platform. *Clinical ophthalmology* 2012; 6: 895-901.
35. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. Epithelial remodeling after femtosecond laser-assisted high myopic LASIK: comparison of stand-alone with LASIK combined with prophylactic high-fluence cross-linking. *Cornea* 2014; 33 (5): 463-469.
36. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. Essential opaque bubble layer elimination with novel LASIK flap settings in the FS200 Femtosecond Laser. *Clinical ophthalmology* 2013; 7: 765-770.
37. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. FS200 femtosecond laser LASIK flap digital analysis parameter evaluation: comparing two different types of patient interface applanation cones. *Clinical ophthalmology* 2013; 7: 1103-1108.
38. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. Long-term bladeless LASIK outcomes with the FS200 Femtosecond and EX500 Excimer Laser workstation: the Refractive Suite. *Clinical ophthalmology* 2013; 7: 261-269.
39. Kezirian G.M., Stonecipher K.G. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2004; 30 (4): 804-811.
40. Kiraly L., Herrmann C., Amm M., Duncker G. [Reduction of astigmatism by arcuate incisions using the femtosecond laser after corneal transplantation] // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2008; 225 (1): 70-74.
41. Knox Cartwright N.E., Tyrer J.R., Jaycock P.D., Marshall J. Effects of variation in depth and side cut angulations in LASIK and thin-flap LASIK using a femtosecond laser: a biomechanical study. *Journal of refractive surgery* 2012; 28 (6): 419-425.
42. Kook D., Bühren J., Klaproth O.K., Bauch A.S., et al. [Astigmatic keratotomy with the femtosecond laser: correction of high astigmatism after keratoplasty] *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2011; 108 (2): 143-150.
43. Krachmer J.H., Fenzl R.E. Surgical correction of high postkeratoplasty astigmatism. Relaxing incisions vs wedge resection. *Archives of ophthalmology* 1980; 98 (8): 1400-1402.
44. Krueger R.R., Thornton I.L., Xu M., Bor Z., et al. Rainbow glare as an optical side effect of IntraLASIK. *Ophthalmology* 2008; 115 (7): 1187-1195 e1181.
45. Kullman G., Pineda R., 2nd. Alternative applications of the femtosecond laser in ophthalmology. *Seminars in ophthalmology* 2010; 25 (5-6): 256-264.
46. Kumar N.L., Kaiserman I., Shehadeh-Mashor R., Sansanayudh W., et al. IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for post-keratoplasty astigmatism: on-axis vector analysis. *Ophthalmology* 2010; 117 (6): 1228-1235 e1221.
47. Kymionis G.D., Kontadakis G.A., Naoumidi I., Kankariya V.P., et al. Comparative study of stromal bed of LASIK flaps created with femtosecond lasers (IntraLase FS150, WaveLight FS200) and mechanical microkeratome. *The British journal of ophthalmology* 2014; 98 (1): 133-137.
48. Kymionis G.D., Yoo S.H., Ide T., Culbertson W.W. Femtosecond-assisted astigmatic keratotomy for post-keratoplasty irregular astigmatism. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (1): 11-13.

49. Levinger E., Trivizki O., Levinger S., Kremer I. Outcome of "mushroom" pattern femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Cornea* 2014; 33 (5): 481-485.
50. Li M., Zhao J., Shen Y., Li T., et al. Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PloS one* 2013; 8 (10): e77797.
51. Lindstrom R.L., Macrae S.M., Pepose J.S., Hoopes P.C., Sr. Corneal inlays for presbyopia correction. *Current opinion in ophthalmology* 2013; 24 (4): 281-287.
52. Maus M., Fawzy N., Pei R. Retrospective analysis of femtosecond laser flap accuracy in patients having LASIK. *Journal of cataract and refractive surgery* 2014; 40 (12): 2158-2160.
53. McAlinden C., Moore J.E. Multifocal intraocular lens with a surface-embedded near section: Short-term clinical outcomes. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; 37 (3): 441-445.
54. McAlinden C., Pesudovs K., Moore J.E. The development of an instrument to measure quality of vision: the Quality of Vision (QoV) questionnaire. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51 (11): 5537-5545.
55. Montes-Mico R., Rodriguez-Galieteiro A., Alio J.L., Cervino A. Contrast sensitivity after LASIK flap creation with a femtosecond laser and a mechanical microkeratome. *Journal of refractive surgery* 2007; 23 (2): 188-192.
56. Moshirfar M., Gardiner J.P., Schliesser J.A., Espandar L., et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36 (11): 1925-1933.
57. Mulet M.E., Alio J.L., Knorz M.C. Hydrogel intracorneal inlays for the correction of hyperopia: outcomes and complications after 5 years of follow-up. *Ophthalmology* 2009; 116 (8): 1455-1460, 1460 e1451.
58. Muller L.J., Pels E., Vrensen G.F. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *The British journal of ophthalmology* 2001; 85 (4): 437-443.
59. Munoz G., Albarran-Diego C., Ferrer-Blasco T., Garcia-Lazaro S., et al. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36 (11): 1934-1944.
60. Munoz G., Albarran-Diego C., Sakla H.F., Javaloy J., et al. Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser Incidence and prevention. *Journal of cataract and refractive surgery* 2006; 32 (12): 2075-2079.
61. Pajic B., Vastardis I., Pajic-Eggspuehler B., Gatzioufas Z., et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome-assisted flap creation for LASIK: a prospective, randomized, paired-eye study. *Clinical ophthalmology* 2014; 8: 1883-1889.
62. Paschalis E.I., Aristeidou A.P., Foudoulakis N.C., Razis L.A. Corneal flap assessment with Rondo microkeratome in laser in situ keratomileusis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2011; 249 (2): 289-295.
63. Paschalis E.I., Labiris G., Aristeidou A.P., Foudoulakis N.C., et al. Laser in situ keratomileusis flap-thickness predictability with a pendular microkeratome. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; 37 (12): 2160-2166.
64. Patel S.V., Maguire L.J., McLaren J.W., Hodge D.O., et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK: a randomized controlled study. *Ophthalmology* 2007; 114 (8): 1482-1490.
65. Pinero D.P., Alio J.L., El Kady B., Coskunseven E., et al. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009; 116 (9): P. 1675-1687.

66. Price F.W., Jr., Price M.O. Femtosecond laser shaped penetrating keratoplasty: one-year results utilizing a top-hat configuration *American journal of ophthalmology* 2008; 145 (2): 210-214.
67. Price F.W., Jr., Price M.O., Grandin J.C., Kwon R. Deep anterior lamellar keratoplasty with femtosecond-laser zigzag incisions. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (5): 804-808.
68. Radner W., Mallinger R. Interlacing of collagen lamellae in the midstroma of the human cornea. *Cornea* 2002; 21 (6): 598-601.
69. Randleman J.B., Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., et al. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *Journal of refractive surgery* 2008; 24 (1): S85-89.
70. Ratkay-Traub I., Ferincz I.E., Juhasz T., Kurtz R.M., et al. First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. *Journal of refractive surgery* 2003; 19 (2): 94-103.
71. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Refractive and topographic errors in topography-guided ablation produced by epithelial compensation predicted by 3D Artemis VHF digital ultrasound stromal and epithelial thickness mapping. *Journal of refractive surgery* 2012; 28 (9): 657-663.
72. Rosa A.M., Neto Murta J., Quadrado M.J., Tavares C., et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratomes for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (5): 833-838.
73. Salomao M.Q., Ambrosio R., Jr., Wilson S.E. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (10): 1756-1760.
74. Salomao M.Q., Wilson S.E. Femtosecond laser in laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36 (6): 1024-1032.
75. Santhiago M.R., Kara-Junior N., Waring G.O.t. Microkeratome versus femtosecond flaps: accuracy and complications. *Current opinion in ophthalmology* 2014; 25 (4): 270-274.
76. Santhiago M.R., Wilson S.E. Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. *Cornea* 2012; 31 (2): 198-205.
77. Sarayba M.A., Ignacio T.S., Binder P.S., Tran D.B. Comparative study of stromal bed quality by using mechanical, IntraLase femtosecond laser 15- and 30-kHz microkeratomes. *Cornea* 2007; 26 (4): 446-451.
78. Schlote T., Kynigopoulos M. [LASIK and Femto-LASIK]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2016; 233 (9): e29-e39
79. Sekundo W., Kunert K., Russmann C., Gille A., et al. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results. *Journal of cataract and refractive surgery* 2008; 34 (9): 1513-1520.
80. Sekundo W., Kunert K.S., Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *The British journal of ophthalmology* 2011; 95 (3): 335-339.
81. Seyeddain O., Hohensinn M., Riha W., Nix G., et al. Small-aperture corneal inlay for the correction of presbyopia: 3-year follow-up. *Journal of cataract and refractive surgery* 2012; 38 (1): 35-45.
82. Shousha M.A., Yoo S.H., Kymionis G.D., Ide T., et al. Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2011; 118 (2): 315-323.

83. Soong H.K., Malta J.B. Femtosecond lasers in ophthalmology. *American journal of ophthalmology* 2009; 147 (2): 189-197 e182.
84. Spadea L., Fasciani R., Necozone S., Balestrazzi E. Role of the corneal epithelium in refractive changes following laser in situ keratomileusis for high myopia. *Journal of refractive surgery* 2000; 16 (2): 133-139.
85. Steinert R.F., Ignacio T.S., Sarayba M.A. "Top hat"-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *American journal of ophthalmology* 2007; 143 (4): 689-691.
86. Stern D., Schoenlein R.W., Puliafito C.A., Dobi E.T., et al. Corneal ablation by nanosecond, picosecond, and femtosecond lasers at 532 and 625 nm. *Archives of ophthalmology* 1989; 107 (4): 587-592.
87. Stonecipher K.G., Dishler J.G., Ignacio T.S., Binder P.S. Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *Journal of cataract and refractive surgery* 2006; 32 (1): 91-94.
88. Talamo J.H., Meltzer J., Gardner J. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 microkeratomes. *Journal of refractive surgery* 2006; 22 (6): 556-561.
89. Tanna M., Schallhorn S.C., Hettinger K.A. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome: a retrospective comparison of visual outcomes at 3 months. *Journal of refractive surgery* 2009; 25 (7) Suppl.: S668-671.
90. Toda I., Asano-Kato N., Komai-Hori Y., Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *American journal of ophthalmology* 2001; 132 (1): 1-7.
91. Tomita M., Huseynova T. Evaluating the short-term results of KAMRA inlay implantation using real-time optical coherence tomography-guided femtosecond laser technology. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (5): 326-329.
92. Tomita M., Kanamori T., Waring G.O.t., Yukawa S., et al. Simultaneous corneal inlay implantation and laser in situ keratomileusis for presbyopia in patients with hyperopia, myopia, or emmetropia: six-month results. *Journal of cataract and refractive surgery* 2012; 38 (3): 495-506.
93. Tran D.B., Sarayba M.A., Bor Z., Garufis C., et al. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2005; 31 (1): 97-105.
94. Utine C.A., Altunsoy M., Basar D. Visante anterior segment OCT in a patient with gas bubbles in the anterior chamber after femtosecond laser corneal flap formation. *International ophthalmology* 2010; 30 (1): 81-84.
95. Vestergaard A.H., Gronbech K.T., Grauslund J., Ivarsen A.R., et al. Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femtosecond laser lenticule extraction. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013; 251 (11): 2591-2600.
96. Vetter J.M., Butsch C., Faust M., Schmidtman I., et al. Irregularity of the posterior corneal surface after curved interface femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013; 32 (2): 118-124.
97. Waring G.O.t., Klyce S.D. Corneal inlays for the treatment of presbyopia. *International ophthalmology clinics* 2011; 51 (2): 51-62.
98. Wu E. Femtosecond-assisted astigmatic keratotomy. *International ophthalmology clinics* 2011; 51 (2): 77-85.
99. Xu Y., Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (3): 186-190.
100. Yoo S.H., Kymionis G.D., Koreishi A., Ide T., et al. Femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2008; 115 (8): 1303-1307, 1307 e1301.

101. Yu C.Q., Manche E.E. A comparison of LASIK flap thickness and morphology between the Intralase 60- and 150-kHz femtosecond lasers. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (12): 827-830.
102. Zhang Y., Chen Y.G., Xia Y.J. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. *Journal of refractive surgery* 2013; 29 (5): 320-324.
103. Zheng Y., Zhou Y., Zhang J., Liu Q., et al. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 2 femtosecond lasers. *Cornea* 2015; 34 (3): 328-333.

## Femtosecond laser in corneal surgery

**Мамиконян В. Р.**

*Med.Sc.D., Prof., Director*

**Карамжан А. А.**

*Med.Sc.D., Prof., Main Research Associate*

**Труфанов С. В.**

*Med.Sc.D., Leading Research Associate*

**Осипян Г. А.**

*Ph.D., Senior Research Associate*

**Петров С. Ю.**

*Med.Sc.D., Leading Research Associate*

**Сафонова Д. М.**

*Ph.D., Junior Research Associate*

*Scientific Research Institute of Eye Diseases, Rossolimo st., 11 A, B, 119021 Moscow, Russian Federation*

**Corresponding author:** Darya M. Safonova; **e-mail:** dmsafonova@gmail.com

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

The review is dedicated to a wide range of femtosecond laser applications in corneal surgery. It focuses on refractive surgery, featuring a detailed account of femtoLASIK advantages and specific postoperative complications, refractive lenticule Extraction (ReLEx) and its SMILE modification (small incision lenticule extraction), as well as corneal inlays use for presbyopia correction. The review also recounts femtosecond laser use in keratoplasty (PKP, DALK, DSAEK): its vantage points, limitations and postoperative prognosis.

**Keywords:** Femtosecond laser, Refractive surgery, Corneal surgery, femtoLASIK, SMILE, Penetrating keratoplasty, PKP, DALK, DSAEK.

### References

1. Abbey A., Ide T., Kymionis G.D., Yoo S.H. Femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy in naturally occurring high astigmatism. *The British journal of ophthalmology* 2009; 93 (12): 1566-1569.
2. Alio J.L., Abbouda A., Huseynli S., Knorz M.C., et al. Removability of a small aperture intracorneal inlay for presbyopia correction. *Journal of refractive surgery* 2013; 29 (8): 550-556.

3. Arba Mosquera S., Alio J.L. Presbyopic correction on the cornea. *Eye and vision* 2014; 1: 5.
4. Bahar I., Kaiserman I., McAllum P., Rootman D. Femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty: stability evaluation of different wound configurations. *Cornea* 2008; 27 (2): 209-211.
5. Bahar I., Levinger E., Kaiserman I., Sansanayudh W., et al. IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for postkeratoplasty astigmatism. *American journal of ophthalmology* 2008; 146 (6): 897-904 e891
6. Baily C., Kohnen T., O'Keefe M. Preloaded refractive-addition corneal inlay to compensate for presbyopia implanted using a femtosecond laser: one-year visual outcomes and safety. *Journal of cataract and refractive surgery* 2014; 40 (8): 1341-1348.
7. Bamba S., Rocha K.M., Ramos-Esteban J.C., Krueger R.R. Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (6): 1082-1086.
8. Battat L., Macri A., Dursun D., Pflugfelder S.C. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001; 108 (7): 1230-1235.
9. Blum M., Kunert K., Schroder M., Sekundo W. Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010; 248 (7): 1019-1027
10. Buzzonetti L., Petrocelli G., Laborante A., Mazzilli E., et al. Arcuate keratotomy for high postoperative keratoplasty astigmatism performed with the intralase femtosecond laser. *Journal of refractive surgery* 2009; 25 (8): 709-714.
11. Buzzonetti L., Petrocelli G., Valente P. Femtosecond laser and big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty: a new chance. *Journal of ophthalmology* 2012; 2012: 264590.
12. Chan A., Ou J., Manche E.E. Comparison of the femtosecond laser and mechanical keratome for laser in situ keratomileusis. *Archives of ophthalmology* 2008; 126 (11): 1484-1490.
13. Coskunseven E., Kymionis G.D., Tsiklis N.S., Atun S., et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *American journal of ophthalmology* 2008; 145 (5): 775-779.
14. Coskunseven E., Kymionis G.D., Tsiklis N.S., Atun S., et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta ophthalmologica* 2011; 89 (1): 54-57.
15. Demirok A., Ozgurhan E.B., Agca A., Kara N., et al. Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2013; 90 (10): 1040-1047.
16. Denoyer A., Landman E., Trinh L., Faure J.F., et al. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology* 2015; 122 (4): 669-676.
17. Durrie D.S., Kezirian G.M. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. *Journal of cataract and refractive surgery* 2005; 31 (1): 120-126.
18. Farid M., Kim M., Steinert R.F. Results of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zigzag incision initial report. *Ophthalmology* 2007; 114 (12): 2208-2212.

19. Farid M., Steinert R.F., Gaster R.N., Chamberlain W., et al. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology* 2009; 116 (9): 1638-1643.
20. Ganesh S., Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted LASIK with SMILE in patients with myopia or myopic astigmatism. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (9): 590-596.
21. Gatinel D., Saad A., Guilbert E., Rouger H. Unilateral rainbow glare after uncomplicated femto-LASIK using the FS-200 femtosecond laser. *Journal of refractive surgery* 2013; 29 (7): 498-501.
22. Gauthier C.A., Holden B.A., Epstein D., Tengroth B., et al. Role of epithelial hyperplasia in regression following photorefractive keratectomy. *The British journal of ophthalmology* 1996; 80 (6): 545-548.
23. Gil-Cazorla R., Teus M.A., de Benito-Llopis L., Fuentes I. Incidence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with the IntraLase 15 kHz femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *Journal of cataract and refractive surgery* 2008; 34 (1): 28-31.
24. Gil-Cazorla R., Teus M.A., de Benito-Llopis L., Mikropoulos D.G. Femtosecond laser vs mechanical microkeratome for hyperopic laser in situ keratomileusis. *American journal of ophthalmology* 2011; 152 (1): 16-21 e12.
25. Golas L., Manche E.E. Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; 37 (8): 1476-1480.
26. Guell J.L., Vazquez M. Correction of high astigmatism with astigmatic keratotomy combined with laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2000; 26 (7): 960-966.
27. Han D.C., Chen J., Htoon H.M., Tan D.T., et al. Comparison of outcomes of conventional WaveLight((R)) Allegretto Wave((R)) and Technolas((R)) excimer lasers in myopic laser in situ keratomileusis. *Clinical ophthalmology* 2012; 6: 1159-1168.
28. Harissi-Dagher M., Azar D.T. Femtosecond laser astigmatic keratotomy for postkeratoplasty astigmatism. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2008; 43 (3): 367-369.
29. Heinzelmann S., Maier P., Bohringer D., Auw-Hadrich C., et al. Visual outcome and histological findings following femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted DSAEK. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013; 251 (8): 1979-1985.
30. Hoffart L., Proust H., Matonti F., Conrath J., et al. Correction of postkeratoplasty astigmatism by femtosecond laser compared with mechanized astigmatic keratotomy. *American journal of ophthalmology* 2009; 147 (5): 779-787, 787 e771.
31. Ignacio T.S., Nguyen T.B., Chuck R.S., Kurtz R.M., et al. Top hat wound configuration for penetrating keratoplasty using the femtosecond laser: a laboratory model. *Cornea* 2006; 25 (3): 336-340.
32. Javaloy J., Vidal M.T., Abdelrahman A.M., Artola A., et al. Confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *Journal of refractive surgery* 2007; 23 (2): 178-187.
33. Jones Y.J., Goins K.M., Sutphin J.E., Mullins R., et al. Comparison of the femtosecond laser (IntraLase) versus manual microkeratome (Moria ALTK) in dissection of the donor in endothelial keratoplasty: initial study in eye bank eyes. *Cornea* 2008; 27 (1): 88-93.
34. Kanellopoulos A.J. Topography-guided hyperopic and hyperopic astigmatism femtosecond laser-assisted LASIK: long-term experience with the 400 Hz eye-Q excimer platform. *Clinical ophthalmology* 2012; 6: 895-901.

35. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. Epithelial remodeling after femtosecond laser-assisted high myopic LASIK: comparison of stand-alone with LASIK combined with prophylactic high-fluence cross-linking. *Cornea* 2014; 33 (5): 463-469.
36. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. Essential opaque bubble layer elimination with novel LASIK flap settings in the FS200 Femtosecond Laser. *Clinical ophthalmology* 2013; 7: 765-770.
37. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. FS200 femtosecond laser LASIK flap digital analysis parameter evaluation: comparing two different types of patient interface applanation cones. *Clinical ophthalmology* 2013; 7: 1103-1108.
38. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. Long-term bladeless LASIK outcomes with the FS200 Femtosecond and EX500 Excimer Laser workstation: the Refractive Suite. *Clinical ophthalmology* 2013; 7: 261-269.
39. Kezirian G.M., Stonecipher K.G. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2004; 30 (4): 804-811.
40. Kiraly L., Herrmann C., Amm M., Duncker G. [Reduction of astigmatism by arcuate incisions using the femtosecond laser after corneal transplantation] // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2008; 225 (1): 70-74.
41. Knox Cartwright N.E., Tyrer J.R., Jaycock P.D., Marshall J. Effects of variation in depth and side cut angulations in LASIK and thin-flap LASIK using a femtosecond laser: a biomechanical study. *Journal of refractive surgery* 2012; 28 (6): 419-425.
42. Kook D., Bühren J., Klaproth O.K., Bauch A.S., et al. [Astigmatic keratotomy with the femtosecond laser: correction of high astigmatism after keratoplasty] *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2011; 108 (2): 143-150.
43. Krachmer J.H., Fenzl R.E. Surgical correction of high postkeratoplasty astigmatism. Relaxing incisions vs wedge resection. *Archives of ophthalmology* 1980; 98 (8): 1400-1402.
44. Krueger R.R., Thornton I.L., Xu M., Bor Z., et al. Rainbow glare as an optical side effect of IntraLASIK. *Ophthalmology* 2008; 115 (7): 1187-1195 e1181.
45. Kullman G., Pineda R., 2nd. Alternative applications of the femtosecond laser in ophthalmology. *Seminars in ophthalmology* 2010; 25 (5-6): 256-264.
46. Kumar N.L., Kaiserman I., Shehadeh-Mashor R., Sansanayudh W., et al. IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for post-keratoplasty astigmatism: on-axis vector analysis. *Ophthalmology* 2010; 117 (6): 1228-1235 e1221.
47. Kymionis G.D., Kontadakis G.A., Naoumidi I., Kankariya V.P., et al. Comparative study of stromal bed of LASIK flaps created with femtosecond lasers (IntraLase FS150, WaveLight FS200) and mechanical microkeratome. *The British journal of ophthalmology* 2014; 98 (1): 133-137.
48. Kymionis G.D., Yoo S.H., Ide T., Culbertson W.W. Femtosecond-assisted astigmatic keratotomy for post-keratoplasty irregular astigmatism. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (1): 11-13.
49. Levinger E., Trivizki O., Levinger S., Kremer I. Outcome of "mushroom" pattern femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Cornea* 2014; 33 (5): 481-485.
50. Li M., Zhao J., Shen Y., Li T., et al. Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PLoS one* 2013; 8 (10): e77797.
51. Lindstrom R.L., Macrae S.M., Pepose J.S., Hoopes P.C., Sr. Corneal inlays for presbyopia correction. *Current opinion in ophthalmology* 2013; 24 (4): 281-287.

52. Maus M., Fawzy N., Pei R. Retrospective analysis of femtosecond laser flap accuracy in patients having LASIK. *Journal of cataract and refractive surgery* 2014; 40 (12): 2158-2160.
53. McAlinden C., Moore J.E. Multifocal intraocular lens with a surface-embedded near section: Short-term clinical outcomes. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; 37 (3): 441-445.
54. McAlinden C., Pesudovs K., Moore J.E. The development of an instrument to measure quality of vision: the Quality of Vision (QoV) questionnaire. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51 (11): 5537-5545.
55. Montes-Mico R., Rodriguez-Galietero A., Alio J.L., Cervino A. Contrast sensitivity after LASIK flap creation with a femtosecond laser and a mechanical microkeratome. *Journal of refractive surgery* 2007; 23 (2): 188-192.
56. Moshirfar M., Gardiner J.P., Schliesser J.A., Espandar L., et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36 (11): 1925-1933.
57. Mulet M.E., Alio J.L., Knorz M.C. Hydrogel intracorneal inlays for the correction of hyperopia: outcomes and complications after 5 years of follow-up. *Ophthalmology* 2009; 116 (8): 1455-1460, 1460 e1451.
58. Muller L.J., Pels E., Vrensen G.F. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *The British journal of ophthalmology* 2001; 85 (4): 437-443.
59. Munoz G., Albarran-Diego C., Ferrer-Blasco T., Garcia-Lazaro S., et al. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36 (11): 1934-1944.
60. Munoz G., Albarran-Diego C., Sakla H.F., Javaloy J., et al. Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser Incidence and prevention. *Journal of cataract and refractive surgery* 2006; 32 (12): 2075-2079.
61. Pajic B., Vastardis I., Pajic-Eggspuehler B., Gatziofufas Z., et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome-assisted flap creation for LASIK: a prospective, randomized, paired-eye study. *Clinical ophthalmology* 2014; 8: 1883-1889.
62. Paschalis E.I., Aristeidou A.P., Foudoulakis N.C., Razis L.A. Corneal flap assessment with Rondo microkeratome in laser in situ keratomileusis. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2011; 249 (2): 289-295.
63. Paschalis E.I., Labiris G., Aristeidou A.P., Foudoulakis N.C., et al. Laser in situ keratomileusis flap-thickness predictability with a pendular microkeratome. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; 37 (12): 2160-2166.
64. Patel S.V., Maguire L.J., McLaren J.W., Hodge D.O., et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK: a randomized controlled study. *Ophthalmology* 2007; 114 (8): 1482-1490.
65. Pinero D.P., Alio J.L., El Kady B., Coskunseven E., et al. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009; 116 (9): P. 1675-1687.
66. Price F.W., Jr., Price M.O. Femtosecond laser shaped penetrating keratoplasty: one-year results utilizing a top-hat configuration *American journal of ophthalmology* 2008; 145 (2): 210-214.
67. Price F.W., Jr., Price M.O., Grandin J.C., Kwon R. Deep anterior lamellar keratoplasty with femtosecond-laser zigzag incisions. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (5): 804-808.
68. Radner W., Mallinger R. Interlacing of collagen lamellae in the midstroma of the human cornea. *Cornea* 2002; 21 (6): 598-601.

69. Randleman J.B., Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., et al. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *Journal of refractive surgery* 2008; 24 (1): S85-89.
70. Ratkay-Traub I., Ferincz I.E., Juhasz T., Kurtz R.M., et al. First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. *Journal of refractive surgery* 2003; 19 (2): 94-103.
71. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Refractive and topographic errors in topography-guided ablation produced by epithelial compensation predicted by 3D Artemis VHF digital ultrasound stromal and epithelial thickness mapping. *Journal of refractive surgery* 2012; 28 (9): 657-663.
72. Rosa A.M., Neto Murta J., Quadrado M.J., Tavares C., et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratomes for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (5): 833-838.
73. Salomao M.Q., Ambrosio R., Jr., Wilson S.E. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *Journal of cataract and refractive surgery* 2009; 35 (10): 1756-1760.
74. Salomao M.Q., Wilson S.E. Femtosecond laser in laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36 (6): 1024-1032.
75. Santhiago M.R., Kara-Junior N., Waring G.O.t. Microkeratome versus femtosecond flaps: accuracy and complications. *Current opinion in ophthalmology* 2014; 25 (4): 270-274.
76. Santhiago M.R., Wilson S.E. Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. *Cornea* 2012; 31 (2): 198-205.
77. Sarayba M.A., Ignacio T.S., Binder P.S., Tran D.B. Comparative study of stromal bed quality by using mechanical, IntraLase femtosecond laser 15- and 30-kHz microkeratomes. *Cornea* 2007; 26 (4): 446-451.
78. Schlote T., Kynigopoulos M. [LASIK and Femto-LASIK]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2016; 233 (9): e29-e39
79. Sekundo W., Kunert K., Russmann C., Gille A., et al. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results. *Journal of cataract and refractive surgery* 2008; 34 (9): 1513-1520.
80. Sekundo W., Kunert K.S., Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *The British journal of ophthalmology* 2011; 95 (3): 335-339.
81. Seyeddain O., Hohensinn M., Riha W., Nix G., et al. Small-aperture corneal inlay for the correction of presbyopia: 3-year follow-up. *Journal of cataract and refractive surgery* 2012; 38 (1): 35-45.
82. Shousha M.A., Yoo S.H., Kymionis G.D., Ide T., et al. Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2011; 118 (2): 315-323.
83. Soong H.K., Malta J.B. Femtosecond lasers in ophthalmology. *American journal of ophthalmology* 2009; 147 (2): 189-197 e182.
84. Spadea L., Fasciani R., Necozone S., Balestrazzi E. Role of the corneal epithelium in refractive changes following laser in situ keratomileusis for high myopia. *Journal of refractive surgery* 2000; 16 (2): 133-139.
85. Steinert R.F., Ignacio T.S., Sarayba M.A. "Top hat"-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *American journal of ophthalmology* 2007; 143 (4): 689-691.

86. Stern D., Schoenlein R.W., Puliafito C.A., Dobi E.T., et al. Corneal ablation by nanosecond, picosecond, and femtosecond lasers at 532 and 625 nm. *Archives of ophthalmology* 1989; 107 (4): 587-592.
87. Stonecipher K.G., Dishler J.G., Ignacio T.S., Binder P.S. Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *Journal of cataract and refractive surgery* 2006; 32 (1): 91-94.
88. Talamo J.H., Meltzer J., Gardner J. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 microkeratomes. *Journal of refractive surgery* 2006; 22 (6): 556-561.
89. Tanna M., Schallhorn S.C., Hettinger K.A. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome: a retrospective comparison of visual outcomes at 3 months. *Journal of refractive surgery* 2009; 25 (7) Suppl.: S668-671.
90. Toda I., Asano-Kato N., Komai-Hori Y., Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *American journal of ophthalmology* 2001; 132 (1): 1-7.
91. Tomita M., Huseynova T. Evaluating the short-term results of KAMRA inlay implantation using real-time optical coherence tomography-guided femtosecond laser technology. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (5): 326-329.
92. Tomita M., Kanamori T., Waring G.O.t., Yukawa S., et al. Simultaneous corneal inlay implantation and laser in situ keratomileusis for presbyopia in patients with hyperopia, myopia, or emmetropia: six-month results. *Journal of cataract and refractive surgery* 2012; 38 (3): 495-506.
93. Tran D.B., Sarayba M.A., Bor Z., Garufis C., et al. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2005; 31 (1): 97-105.
94. Utine C.A., Altunsoy M., Basar D. Visante anterior segment OCT in a patient with gas bubbles in the anterior chamber after femtosecond laser corneal flap formation. *International ophthalmology* 2010; 30 (1): 81-84.
95. Vestergaard A.H., Gronbech K.T., Grauslund J., Ivarsen A.R., et al. Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femtosecond laser lenticule extraction. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013; 251 (11): 2591-2600.
96. Vetter J.M., Butsch C., Faust M., Schmidtman I., et al. Irregularity of the posterior corneal surface after curved interface femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013; 32 (2): 118-124.
97. Waring G.O.t., Klyce S.D. Corneal inlays for the treatment of presbyopia. *International ophthalmology clinics* 2011; 51 (2): 51-62.
98. Wu E. Femtosecond-assisted astigmatic keratotomy. *International ophthalmology clinics* 2011; 51 (2): 77-85.
99. Xu Y., Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (3): 186-190.
100. Yoo S.H., Kymionis G.D., Koreishi A., Ide T., et al. Femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2008; 115 (8): 1303-1307, 1307 e1301.
101. Yu C.Q., Manche E.E. A comparison of LASIK flap thickness and morphology between the IntraLase 60- and 150-kHz femtosecond lasers. *Journal of refractive surgery* 2014; 30 (12): 827-830.
102. Zhang Y., Chen Y.G., Xia Y.J. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. *Journal of refractive surgery* 2013; 29 (5): 320-324.
103. Zheng Y., Zhou Y., Zhang J., Liu Q., et al. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 2 femtosecond lasers. *Cornea* 2015; 34 (3): 328-333.

# Значение мелатонина для деятельности печени

**Арушанян Э. Б.**

*д.м.н., профессор, заведующий, кафедра фармакологии*

**Щетинин Е. В.**

*д.м.н., профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии*

*Ставропольский государственный медицинский университет*

**Автор для корреспонденции:** Щетинин Евгений Вячеславович, **e-mail:** [ev.cliph@rambler.ru](mailto:ev.cliph@rambler.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Аннотация

В обзоре представлены результаты экспериментальных данных и клинических наблюдений о роли мелатонина в регуляции функции печени. Гормональный (эпифизарный) и внеэпифизарный мелатонин участвует в контроле над основными физиологическими функциями печени, оказывая модулирующее действие. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии отчётливого гепатопротекторного эффекта гормона при различных видах патологии органа. Это позволяет предполагать возможность использования мелатонина в клинических условиях для профилактики и лечения различных печёночных заболеваний.

**Ключевые слова:** мелатонин, физиология печени, гепатопатология

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-35-50

Основной гормон эпифиза мелатонин (МТ) обладает широким спектром биологической активности, связанной с его универсальной способностью вмешиваться в самые разные физиологические процессы в организме человека и позвоночных животных [3]. Как показывают многочисленные исследования преимущественно последних лет, обобщённые в настоящей работе, МТ в том числе способен менять нормальную и патологически изменённую деятельность печени, играя в последнем случае отчётливую защитную роль.

## МТ и физиология печени

Установлено, что МТ модулирует функцию печени двумя путями. Во-первых, в качестве нейрогормона, продуцируемого специфическими клеточными элементами мозговой железы эпифиза – пинеалоцитами – с последующей доставкой током крови в печень. Во-вторых, посредством структурного аналога гормона, синтезируемого на месте, непосредственно в печёночной ткани. Такой внеэпифизарный МТ идентифицирован во многих органах и тканях, он выполняет в них роль паракринной сигнальной молекулы, регионально координируя клеточные функции. Потому физиологические и биохимические возможности МТ такого происхождения привлекают сегодня особое

внимание исследователей. В приложении к деятельности печени следует подчеркнуть несколько моментов, связанных с оценкой физиологических и лечебных возможностей МТ.

Прежде всего, одним из важнейших источников МТ на периферии являются богатые серотонином энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта. У некоторых видов животных его содержание в пищеварительных органах порой оказывается в десятки раз выше, чем в крови. Локально, как и в железе, он образуется из триптофана и проходит аналогичные этапы синтеза с привлечением соответствующих ферментов, воздействуя на идентифицированные специфические МТ рецепторы. Показательно, что при нагрузке триптофаном содержание МТ в крови дозозависимо повышается не только у интактных, но и у эпифизэктомированных крыс. Наконец, если выработка эпифизарного гормона подчинена суточному периодизму, то темпы образования МТ в желудочно-кишечном тракте в большей степени синхронизированы с ритмом приёма пищи [5,26,27].

Как известно, печень занимает важное место в регуляции метаболических процессов, в первую очередь обмена белков, углеводов и липидов, а также обеспечивает защиту организма от различных видов интоксикации. В том числе в печени из ряда веществ образуется глюкоза, из которой в последующем синтезируется гликоген, депонируемый в её ткани. Уже давно описанная способность МТ вмешиваться в метаболизм углеводов, в том числе печени, несомненно, является важной составной частью проблемы его участия в поддержании энергетического гомеостаза организма в целом, и, следовательно, его возможной роли в генезе сахарного диабета.

Это подтвердил проведённый нами ранее анализ значительного экспериментального и клинического материала, который, однако, оставил открытым вопрос о направленности влияния экзогенно вводимого эпифизарного гормона на уровень гликемии. Дело в том, что при таком использовании у здоровых животных и у людей получены противоречащие друг другу доказательства существования у МТ как гипо- так и гипергликемических свойств. В то же время в условиях патологии он чаще более однозначно демонстрировал антидиабетическую активность [1].

В связи с обсуждаемой проблемой представляет интерес ряд новых экспериментальных фактов. Так, повышение плазменного уровня МТ сопровождалось усилением его связывания со специфическими рецепторами в гомогенатах печени грызунов, которое по времени совпадало с подъёмом концентрации глюкозы в крови [39]. Лишённые мембранных МТ рецепторов обоих типов (МТ1 и МТ2) нокаутные линии мышей обнаруживали нарушения в суточной динамике содержания плазменной глюкозы, коррелировавшие с изменением паттерна экспрессии часовых генов как в печени, так и в скелетных мышцах животных. Способность МТ участвовать в регуляции ритмических колебаний углеводного гомеостаза подтверждается также ограничением печёночного глюконеогенеза за счёт усиления функциональных отношений гипоталамических центров и печени [13].

Точно так же в норме МТ не оказывает однонаправленного влияния на регуляцию в печени обмена липидов, сопряженного с синтезом холестерина и желчных аминокислот. По крайней мере, ещё в исследовании Мори и соавторов [33] в опытах на крысах было установлено, что у здоровых животных в условиях естественного пищевого режима длительное (до месяца) введение МТ (4 мг/кг) не оказывает достоверного воздействия на плазменный уровень липидов и липопротеинов. Подобно углеводному метаболизму, ситуация резко меняется при поражениях печени. В условиях чрезмерной нагрузки жирами и в случае моделирования различных видов печёночной патологии, а также в клинике у МТ обнаруживаются отчетливые гипохолестеринемические свойства (см. ниже).

Что касается защитной, антитоксической роли МТ для деятельности печени и всего организма, то она самым непосредственным образом связана с его влиянием на процесс образования и выделения желчи. Её формирование зависит от сопряжённой деятельности собственных клеток печёночной паренхимы гепатоцитов и эпителиальных клеток, выстилающих желчные каналы – холангиоцитов, и направлено на модификацию и экскрецию из организма токсинов самого различного происхождения. К изучению холангиоцитов сегодня наблюдается повышенный интерес, поскольку их повреждение и пролиферация сопряжены с распространёнными холангиопатиями и процессами склерозирования печёночной ткани. Кроме того, функция таких клеток активно контролируется значительным числом гуморальных и гормональных факторов, и среди последних важное место принадлежит, очевидно, МТ.

Свидетельством его роли в контроле над желчеобразующей функцией печени служат несколько моментов. Во-первых, на это указывает высокое содержание МТ в самой желчи, где он обнаружен в концентрации на 2-3 порядка выше, чем в плазме крови в светлое время суток у дневных животных. Во-вторых, в гепатоцитах и холангиоцитах чрезвычайно высока плотность специфических МТ рецепторов. В-третьих, через клеточные элементы того и другого типа рецепторов реализуется одна из ведущих – антиоксидантная миссия МТ [16,18,40].

Учитывая тот факт, что ритморганизующая активность играет важную роль в биологии МТ, данное обстоятельство нельзя сбрасывать со счётов и при оценке его гепатотропных свойств. С одной стороны, для ритма выработки внеэпифизарного МТ большое значение имеет частота приёма пищи. С другой, следует принимать в расчёт роль суточного периодизма, в организации которого активно участвует МТ, секретруемый эпифизом и максимально вырабатывающийся в тёмное время суток. Согласно общепринятым представлениям, циркадианному (околосуточному) ритму подчинена деятельность всех органов и систем организма, в том числе желудочно-кишечного тракта. Действительно, введение экзогенного МТ и эпифизэктомия отражаются на циркадианных колебаниях секреторной активности печени, в том числе и на экспрессии идентифицированных в ней часовых генов, а также на суточной динамике экспрессии МТ рецепторов на мембранах её клеточных элементов [22,53].

## МТ и патология печени

Согласно результатам многочисленных исследований МТ демонстрирует многосторонние гепатопротекторные свойства при различных видах патологии. Среди них – нарушения углеводного и жирового обмена, холангиопатии, фиброз, поражения печени при ишемии-реперфузии, разнообразных токсических воздействиях. Ведущую роль в его защитном действии играет антиоксидантная активность [9,30].

**Метаболические нарушения.** Оптимизирующее влияние МТ на печёночный углеводный метаболизм, как отмечалось, оказывается наиболее выражено при его грубом нарушении в условиях сахарного диабета. На различных моделях экспериментального диабета, как *in vivo*, так и *in vitro* продемонстрированы антидиабетические свойства МТ, которые во многом базируются на конкурентных отношениях с инсулином. Эта форма активности обеспечивается посредством разных типов преимущественно мембранных МТ рецепторов, выявленных на клеточных элементах поджелудочной железы. Реализация протективного эффекта происходит, очевидно, двумя основными путями: на клеточном уровне за счёт выраженного антиоксидантного действия, а на системном, благодаря хронотропной, ритморганизующей активности МТ [2,36,38,44].

В защитной противодиабетической функции МТ углеводы печени, очевидно, принимают самое прямое участие. В частности, как показано в одном из исследований, если у здоровых крыс хроническое введение МТ (в дозе 10 мг/кг) существенно не меняло уровень гликемии при незначительных сдвигах в активности антиоксидантных ферментов, то у животных, на которых моделировали стрептозотоциновый диабет, всё выглядело иначе. В этих условиях ограничению гипергликемии МТ сопутствовало восстановление активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транслоказы в печёночной ткани со снижением уровня закиси азота в крови [48]. По другим данным, повторное применение меньшей дозы МТ (5 мг/кг) у животных с аналогичной моделью диабета, нормализуя плазменное содержание глюкозы, точно так же увеличивало активность печёночных ферментов, участвующих в её метаболизме (глюкокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) [6].

В жировом обмене печень участвует, как известно, двумя путями – через воздействие желчи на жиры кишечника и непосредственно за счёт синтеза холестерина. У МТ показана способность вмешиваться в оба процесса. В последнее время МТ привлекает к себе особое внимание исследователей, благодаря возможности с его помощью ослаблять проявления жировой (как алкогольной, так и неалкогольной) болезни печени. Причина интереса очевидна – рост в мире числа случаев такой патологии, аккомпанирующей метаболическому синдрому, с последующей трансформацией в стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [49].

Как установлено в опытах на крысах, содержащихся на богатой жирами диете и на мышях особой линии (ob/ob) с генетически ожирением, длительное (до 12 недель)

парентеральное либо с питьевой водой введение разных доз МТ (2-10 мг/кг) значительно ослабляло процессы стеатоза и воспаления в печени животных. Этому сопутствовало снижение уровня сывороточных ферментов (аланин аминотрансферазы, аспартат аминотрансферазы) и содержания общего холестерина и триглицеридов в печени. Одновременно падал прооксидантный статус крови, а в печени нарастала антиоксидантная активность в виде усиления процессов перекисного окисления липидов с повышением функции супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и падением концентрации малонового диальдегида [37,54]. В этой связи важно подчеркнуть роль митохондрий клеток печени в развитии и патогенезе неалкогольного стеатогепатита. Положение существенное, поскольку митохондриальная защита рассматривается в качестве важной мишени для антиоксидантного действия МТ [35,51].

Подобные сведения давали право рассматривать МТ в качестве удобного (в связи с отсутствием токсичности) средства для терапии метаболического синдрома [47]. При этом интересно, что экспериментально обосновано его профилактическое использование в том числе у постменопаузных женщин, как известно, склонных к ожирению. Оказалось, что у самок овариэктомированных крыс развивается выраженный стеатоз печени с нарастанием процессов окислительного стресса. Указанные нарушения не развивались в случаях, когда они длительно (до 3 недель) перорально получали МТ (10 мг/кг) [19].

**Нарушения в процессах образования и экскреции желчи.** Такого рода патология в значительной мере связана с дефектами в нормальной деятельности холангиоцитов. Играя ключевую роль в процессах образования желчи, в тоже время при патологии они оказываются причиной хронических поражений печени в виде распространённых холангиопатий. В случае повреждения или будучи выведены из нормального состояния какими-либо патогенными воздействиями, холангиоциты начинают активно пролиферировать. В этом случае они становятся источником различных цитокинов, факторов роста, нейропептидов и гормоноподобных веществ, так или иначе модифицирующих гомеостаз желчи [14,34]. Поэтому вмешательства, направленные на нормализацию функции и ограничение пролиферации холангиоцитов, к числу которых принадлежит и МТ, уже а priori должны быть востребованы в практике борьбы с хроническими заболеваниями печени.

В самом деле, МТ отчётливо тормозит гиперплазию холангиоцитов у животных с экспериментальным холестазом, чаще всего моделируемом лигированием желчевыводящих путей. При этом отмечается снижение внутривнутрипечёночной массы желчи, уменьшение плазменного содержания билирубина и уровня трансаминаз. *In vitro* при добавлении МТ происходит отчётливое ограничение пролиферации холангиоцитов, и это действие предупреждается антагонистом МТ рецепторов лузиндолом [41,50]. Повреждению печени при перевязке желчевыводящих путей неизменно сопутствует усиление процессов окислительного стресса в её ткани. За счёт своих выраженных антиоксидантных свойств МТ ограничивает эти процессы пропорционально ослаблению выраженности холестаза. Его отчётливый гепатопротекторный эффект проявляется в

более резком, по сравнению с некоторыми другими антиоксидантами, накоплении глутатиона в печени, повышении активности антиоксидантных ферментов и снижении уровня малонового диальдегида. Знаменательно, что такой результат удаётся получить от достаточно низких (0,5 мг/кг) доз МТ [29,32].

Помимо холангиопатий, ещё одним тяжёлым последствием лигирования желчевыводящих путей служит усиленная гибель гепатоцитов вследствие нарастающего апоптоза. При этом увеличивается выработка провоспалительных медиаторов, изменяется активность каспаз и проапоптотических факторов с одновременной дисфункцией гомеостаза эндоплазматического ретикулума. МТ, правда, в довольно значительной дозе (100 мг/кг внутривнутрибрюшинно в течение 2 недель), отчётливо ограничивал выраженность апоптоза и сопутствующих ему явлений. Это подтверждают результаты экспериментов на культуре печёночных клеток (HepG2). Кроме того, опыты с использованием различных агонистов МТ рецепторов свидетельствуют, что действие МТ в отношении апоптоза реализуется в основном за счёт мобилизации мембранных МТ рецепторов только одного (MT2) типа [45].

**Фиброз печени** представляет собой компенсаторный патологический процесс, который проявляется в замещении специфической ткани печени соединительнотканскими элементами. Фиброз, сопутствующий многим видам печёночной патологии, способен в последующем трансформироваться в необратимый и опасный для жизни цирроз печени. Потому остро стоит вопрос о поиске средств для терапии и профилактики фиброза, среди которых в последнее время привлекает к себе внимание МТ. Получен целый ряд пока только экспериментальных доказательств его воздействия на патологический процесс, моделируемый у грызунов преимущественно с помощью четырёххлористого углерода. Как установлено, МТ при парентеральном введении (5-10 мг /кг) либо приёме с питьевой водой, существенно ограничивает дифференцировочный потенциал звёздчатых клеток (клеток Ито) в сторону миофибробластов с последующим ограничением аккумуляции фибронектина в перисинусоидальном пространстве печени [4,21].

При этом у МТ показана способность противодействовать фиброзу на разных этапах развития несколькими молекулярными путями, среди которых ведущую роль играют, несомненно, его антиоксидантная и противовоспалительная активность [11,23]. За счёт указанных свойств проявляется целый ряд важных антифиброзных эффектов. Так, у крыс, получавших четырёххлористый углерод в сочетании с МТ (10 мг/кг), установлено значимое ограничение печёночного фиброгенеза, совпадавшее с увеличением активности глутатионпероксидазы и падением уровня малонового диальдегида в гомогенатах печени. Этому сопутствовало восстановление активности аланин и аспартат трансминаз в плазме крови животных [21]. Повторное применение у мышей 5 или 10 мг/кг МТ после 2-х недельной затравки токсикантом снижало ранее повышенный уровень мРНК коллагенов I и II, ростового фактора TGF и матричной металлопротеиназы (MMP-9). Подобные сведения позволяют говорить о возможности поливалентного вмешательства МТ в профибриногенные генетические механизмы печени. Наличие при этом отчётливого

антифиброзного эффекта подтверждали и гистопатологические данные [10]. Защитное влияние на печень МТ может реализоваться также через ингибирование активности 5-липоксигеназы звездчатых клеток посредством ядерных орфановых, но не мембранных МТ рецепторов [43].

Для осуществления антифиброзного действия МТ, как оказалось, вполне могут быть использованы стволовые клетки. Если введение МТ (5 мг/кг) мышам, получавших четырёххлористый углерод, сочеталось с пересадкой им стволовых клеток из пульпы зуба человека, это заметно сдерживало развитие у животных не только фиброзного, но даже цирротического повреждения печени. Гепатопротекция сочеталась с одновременной активацией ядерного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) и восстановлением активности печёночных аминотрансфераз крови [8].

***Ишемия-реперфузия при трансплантации печени.*** С явлением ишемии-реперфузии приходится сталкиваться в трансплантологии в случае пересадки печени либо при хирургических вмешательствах, связанных с пережатием питающих её сосудов, а также при шоке разного генеза. Спустя какое-то время кровоснабжение может восстанавливаться, благодаря феномену реперфузии, что может привести к тяжёлым осложнениям в виде отторжения трансплантата либо воспалительного процесса с последующим некрозом печёночной ткани. Чем позже после ишемии происходит реперфузия, тем меньше шансов спасти поражённый орган [42].

Ишемия-реперфузия печени сопровождается многофакторными нарушениями, среди которых лидирует усиление окислительного стресса. Исходя из важности антиоксидантных свойств МТ для его терапевтических возможностей, уже а priori существуют основания предполагать вероятную востребованность индоламина и при такого рода патологии. Подтверждением тому служит целый ряд экспериментальных доказательств. Как показано в опытах на грызунах, введение МТ (обычно в дозе 10 мг/кг) за определённое время до ишемии и вскоре после реперфузии печени, снижало концентрацию свободных радикалов кислорода и повышало содержание глутатиона в её ткани. Одновременно ослаблялась экспрессия мРНК индуцибельной синтазы NO. Наряду с этим, установлено ограничение апоптоза гепатоцитов и снижение уровня в крови животных аланин аминотрансферазы и аспартат аминотрансферазы. Оказалось, что гепатопротекторный эффект МТ в условиях ишемии-реперфузии во многом реализуется также через активацию каскада MEK-ERK сигнального пути [15,24,25]. Существенно, что защитное влияние МТ на печень в такой ситуации сопряжено с ограничением экспрессии белка некоторых факторов воспаления, подобных TNF-альфа, и с уменьшением проницаемости митохондриальных мембран гепатоцитов [7].

На эффективности гепатопротекции МТ при ишемии-реперфузии сказывается ряд переменных факторов. К их числу относится, например, возраст животных. Так, на фоне пересадки печени старым крысам, сопровождавшейся большей выраженностью окислительного стресса и более высоким значениями плазменных аминотрансфераз, чем

у молодых особей, МТ демонстрировал более отчётливое защитное действие [20]. Учитывая роль суточного периодизма для физиологии МТ, изменение светового режима содержания заметно отражалось на результатах трансплантации печени у мышей [54].

**Токсические поражения.** Согласно общепринятым представлениям, печень является центральным органом, обеспечивающим защиту организма человека и животных от различных видов интоксикации, а также органом, принимающим на себя первый «удар» любого вида агрессии. И вполне естественно, что МТ, с помощью разных механизмов улучшая её деятельность, должен участвовать в защите от повреждения самой печени и в печёночных процессах детоксикации.

В самом деле, многочисленные свидетельства в пользу такого рода протекции недавно представлены в фундаментальной обзорной работе Esteban-Zubero E. и соавторов [12]. Как следует из приводимых сведений, доминирующим клеточным механизмом, который сближает многие виды интоксикации, является усиление свободнорадикальных процессов вследствие запуска окислительного и/или нитрозактивного стресса. МТ с его надёжными антиоксидантными свойствами неизменно обеспечивает ограничение агрессии свободных радикалов. Это касается отравления солями тяжёлых металлов, пестицидами, никотином, терапии некоторыми химиотерапевтическими препаратами, септической токсемии. Подтверждения тому представлены и в целом ряде как ранее, так и позднее появившихся исследований, часть из которых рассматривается ниже.

Так, нитропруссид натрия, применяемый в качестве антигипертензивного и антистенокардитического средства, способен провоцировать у людей токсическое поражение целого ряда внутренних органов из-за образования свободных радикалов закиси азота. Как установлено на печёночных гомогенатах крыс, предварительное введение МТ (10 мг/кг) обеспечивало подъём в печени уровня глутатиона, прежде сниженный при интоксикации, с одновременной нормализацией активности основных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). Такой факт позволил авторам исследования рекомендовать внедрение препаратов МТ с профилактическими целями в практику комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний нитропруссидом натрия [17].

У МТ показаны защитные возможности при поражениях печени не только какими-либо химическими агентами. В частности, у кроликов с гепатитом, вызванным заражением вирусом геморрагической болезни, применение МТ (10 или 20 мг/кг) в разные сроки постинфекционного периода ограничивало экспрессию воспалительных цитокинов и некоторых ростовых факторов с одновременным усилением экспрессии внеклеточной митоген-активируемой протеинкиназы (ERK) [28]. На крыс МТ в аналогичных дозах, ослабляя проявления окислительного стресса, оказывал гепатопротекторное действие при радиоактивном облучении [31].

Такого рода факты совпадают с результатами опытов *in vitro*. Как установлено на культуре изолированных гепатоцитов крыс, добавление к ней антидепрессанта амитриптилина провоцировало токсический эффект с генерацией свободных радикалов, усилением перекисного окисления липидов и быстрой гибелью клеток. Внесение в среду МТ (1 мМ) обеспечивало отчётливый протективный эффект со снижением токсического действия препарата [52]. Аналогичная защита показана на изолированных гепатоцитах человека при воздействии на них диметилсульфоксида в высокой концентрации [46].

## Заключение

Мелатонин (МТ), секретируемый эпифизом, как и его аналог, образующийся в периферических тканях, в частности, в органах желудочно-кишечного тракта, обладает широким спектром биологической активности. Это касается и его участия в регуляции функционального состояния печени посредством специфических рецепторов. В то же время, обеспечивая защиту печени от разного рода патогенных воздействий, МТ пока преимущественно в экспериментальных условиях продемонстрировал способность ограничивать выраженность в ней метаболических расстройств, холангиопатий, фиброза, токсических поражений, ослаблять проявления ишемии-реперфузии в гепатотрансплантологии. Протективные свойства МТ определяются включением целого комплекса молекулярных механизмов, среди которых одну из ведущих ролей играет его многофакторное влияние на процессы окислительного стресса. Учитывая естественное происхождение МТ, низкую токсичность и весьма убедительный экспериментальный фактический материал, в настоящее время есть, как представляется, достаточно оснований для широкой апробации данного вещества в клинических условиях с целью последующего внедрения в практику профилактической и лечебной гепатологии в качестве надёжного и безопасного лекарственного средства.

## Список литературы

1. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (3): 35-41.
2. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2012; 75 (5): 44-49.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Мелатонин: биология, фармакология, клиника. Ставрополь; 2015. 396 с.
4. Налобин Д.С., Супруненко Е.А., Голиченков В.А. Влияние мелатонина на дифференцировочный потенциал клеток ито при индуцированном фиброзе печени мыши. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2016; 161 (6): 807-811.
5. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas Tan G., Reiter R.J. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol. Life Sci.* 2014; 71(16): 2997-3025.

6. Akmal M., Ahmadi R., Vessal M. Pre-and post-treatment of streptozocin administered rats with melatonin: Effects on some hepatic enzymes of carbohydrate metabolism. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13 (2): 105-110.
7. Chen H.H., Chen Y.T., Yang C.G., Chen K.-H., Sung P.-H. et al., Melatonin pretreatment enhances the therapeutic effects of exogenous mitochondria against hepatic ischemia–reperfusion injury in rats through suppression of mitochondrial permeability transition. *J.Pineal Res.* 2016; 61 (1): 52-66. doi: 10.1111/jpi.12326
8. Cho Y.A., Noh K., Jue S.S., Lee S.-Y. and Kim E.-Ch. Melatonin promotes hepatic differentiation of human dental pulp stem cells: clinical implications for the prevention of liver fibrosis. *J.Pineal Res.* 2015; 58 (1): 127-135. doi: 10.1111/jpi.12198
9. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M., Chojnacki J., Klupinska G. Protective role of melatonin in liver damage. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (30): 4828-4833. doi: 10.2174/1381612819666131119102155
10. Crespo I., San-Miguel B., Ferenandez A., Ortiz de Urbina J., González-Gallego J., Tuñón M. J. Melatonin limits the expression of profibrogenic genes and ameliorates the progression of hepatic fibrosis in mice. *Transl. Res.* 2015; 165 (2): 346-357. doi: 10.1016/j.trsl.2014.10.003
11. Das N., Mandala A., Naaz S., Giri S., Jain M. et al., Melatonin protects against lipid-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes and inhibits stellate cell activation during hepatic fibrosis in mice. *J.Pineal Res.* 2017; 62 (4): 110-125. doi: 10.1111/jpi.12404
12. Esteban-Zubero E., Alatorre-Jimenez M.A., Lopez-Pingarron L., Reyes-Gonzales M.C., Almeida-Souza P., Cantín-Golet A., Ruiz-Ruiz F.J., Tan D.-X., García J.J., Reiter R.J. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol. Res.* 2016; 105 (2): 108-120. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.018
13. Faria J.A., Kinote A., Ignacio-Souza de Araújo L.M., Razolli D.S., Doneda D.L., Paschoal L.B., Lellis-Santos C., Bertolini G.L., Velloso L.A., Bordin S., Anhê G.F. Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2013; 305 (2): E230-E242. doi: 10.1152/ajpendo.00094.2013
14. Franchitto A., Onori P., Renzi A., Carpino G., Mancinelli R., Alvaro D., Gaudio E. Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology. *Ann. Transl. Med.* 2013; 1 (3): 27-30. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.10.03
15. Gim S.A., Koh P.O. Melatonin attenuates hepatic ischemia through mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Surg. Res.* 2015; 198 (1): 228-236. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.043
16. Glasser S., Hari Y., Francis H., Alpini G. Melatonin regulation of biliary functions. *Hepatobiliary Surg.Nutr.* 2014; 3 (1): 35-43.
17. Goc Z., Szaroma W., Kapsta E., Dziubek K. Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-PX and GSH content in organs of mice after administration of SNP. *Chin. J. Physiol.* 2017; 60 (1): 10p. doi: 10.4077/CJP.2017.BAF435
18. Hall C., Sato K., Wu N. et al. Regulators of Cholangiocyte Proliferation. *Gene Expr.* 2017; 17 (2): 155-171. doi: 10.3727/105221616X692568
19. Hermoso D.A., Shimada L.B., Gilglioni E.H., Constantin J., Mito M.S., Hermoso A.P.M., Salgueiro-Pagadigorria C.L., Iwamoto E.L.I. Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency. *Life Sci.* 2016; 157: 178-186. doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.044
20. Hernandez J.A. Effect of Pretreatment with Melatonin on the Oxidative and Inflammatory Damage Induced by Hepatic Ischemia/Reperfusion in Zucker Rats. *An. R. Acad. Nac. Med. (Madrid)* 2011; 128 (3): 391-415.
21. Hong R.T., Xu J.M., Mei Q. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (12): 1452-1458. doi: 10.3748/wjg.15.1452

22. Houdek P., Novakova M., Polidarova L., Sládek M., Sumová A. Melatonin is a redundant entraining signal in the rat circadian system. *Horm. Behav.* 2016; (3): 1-5. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.006
23. Hu W., Ma Z., Jang S., Fan Ch., Deng Ch. et al. Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? *J. Pineal Res.* 2016; 60 (2): 121-131. doi: 10.1111/jpi.12302
24. Kang J.W., Koh E.J., Lee S.M. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J. Pineal Res.* 2011; 50 (4): 403-411. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x
25. Kireev R., Bitoun S., Cuesra S., Tejerina A., Ibarrola C., Moreno E., Vara E., Tresguerres J.A.F. Melatonin treatment protects liver of Zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis. *European Journal of Pharmacology* 2013; 701 (1-3): 185-193. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.038
26. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowska I., Pawlik M., Sliwowski Z., Cześnikiewicz-Guzik M., Kwiecień S., Brzozowski T., Bubenik G.A., Pawlik W.W. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased Gastrointestinal Tract (GIT). *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (3): 381-405.
27. Kvetnoy I.M., Extrapineal melatonin: Location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 1999; 31 (1): 1-12. doi: 10.1023/A:1003431122334
28. Laliena A., San Miguel B., Crespo I., Alvarez M., González-Gallego J. and Tuñón M.J. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *J. Pineal Res.* 2012; 53 (3): 270-278. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00995.x
29. Lopez P.M., Finana I.T., De Agueda M.G., Sánchez E.C., Montilla Muñoz M.C., Álvarez J.P. and De La Torre Lozano E.J. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of S-adenosyl-l-methionine. *J. Pineal Res.* 2000; 28 (3): 143-149. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.280303.x
30. Mathes A.M. Hepatoprotective actions of melatonin: Possible mediation by melatonin receptors. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6087-6097. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6087
31. El-Missiry M.A., Fayed T.A., El-Sawy M.R., El-Sayed A.A. Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2007; 66 (2): 278-286. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.03.008
32. Montilla P., Cruz A., Padillo F.J., Túnez I., Gascon F., Muñoz M.C., Gómez M. and Pera C. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal Res.* 2001; 31 (2): 138-144. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.310207.x
33. Mori N., Aoyama H., Murase T. Anti-Hypercholesterolemic Effect of Melatonin in Rats. *Acta Pathol. Jpn.* 1989; 39 (10): 613-618.
34. Munshi M.K., Priester S., Gaudio E., Yang F., Alpini G., Mancinelli R., Wise C., Meng F., Franchitto A., Onori P., Glaser S.S. Regulation of Biliary Proliferation by Neuroendocrine Factors: Implications for the Pathogenesis of Cholestatic Liver Diseases. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (2): 472-484. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.09.043
35. Nassir F., Ibdah J.A. Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (5): 8713-8742. doi:10.3390/ijms15058713
36. Owino S., Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PLoS* 2016; 11 (1): e0148214. doi: 10.1371/journal.pone.0148214
37. Pan M., Song Y.L., Xu J.M., Gan H.-Zh. Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 79-94. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00346.x

38. Peschke E., Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24 (5): 829-841. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.001
39. Poon A.M., Choy E.H., Pang S.F. Modulation of blood glucose by melatonin: A direct action on melatonin receptors in mouse hepatocytes. *NeuroSignals* 2001; 10 (6): 367-378. doi: 10.1159/000046904
40. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.G., Liu X., Tan D.-X. Melatonin in the biliary tract and liver: Health implications. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20 (30): 4788-4801. doi: 10.2174/1381612819666131119105826
41. Renzi A., Glaser S., DeMorrow S., Mancinelli R., Meng F., Franchitto A., Venter J., White M., Francis H., Han Y., Alvaro D., Gaudio E., Carpino G., Ueno Y., Onori P., Alpini G. Melatonin inhibits cholangiocyte hyperplasia in cholestatic rats by interaction with MT1 but not MT2 melatonin receptors. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2011; 301 (4): G634-G643. doi: 10.1152/ajpgi.00206.2011
42. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D., Ortiz G.G., Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: Protection by melatonin. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43 (10): 898-905.
43. Shajari S., Laliena A., Heegsma J., Tuñón M.J., Moshage H. and Faber K.N. Melatonin suppresses activation of hepatic stellate cells through ROR $\alpha$ -mediated inhibition of 5-lipoxygenase. *J. Pineal. Res.* 2015; 59 (3): 391-401. doi: 10.1111/jpi.12271
44. Sharma S., Singh H., Ahmad N., Mishra P., Tiwari A. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015; 59 (5): 391-399. doi: 10.1590/2359-3997000000084.
45. Sheen J.M., Chen Y.C., Hsu M.H., Tain Y.-L., Huang Y.-H., Tiao M.-M., Li S.-W., Huang L.-T. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (8): 1365. doi:10.3390/ijms17081365
46. Solanas E., Sostres C., Sarrablo A., García-Gil A., García J.J., Aranguren F.J., Jiménez P., Hughes R.D., Serrano M.T. Effect of Dimethyl Sulfoxide and Melatonin on the Isolation of Human Primary Hepatocytes. *Cells Tissues Organs* 2015; 200 (5): 316-325. doi: 10.1159/000433521
47. Srinivassan V., Ohta Y., Espino J., Pariente J.A., Rodriguez A.B., Mohamed M., Zakaria R. Metabolic Syndrome, its Pathophysiology and the Role of Melatonin. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2015; 7 (1): 11-25. doi: 10.2174/1872214811307010011
48. Sudnikovich E.J., Maksimovich Y.Z., Zabrodskaya S.V., Kubyshev V.L., Lapshina E.A., Bryszewska M., Reiter R.J., Zavodnik I.B. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2007; 569 (3): 180-187. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.05.018
49. Sun H., Huang F.F., Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. *Lipids Health Dis.* 2015; 14 (1): 75-82. doi: 10.1186/s12944-015-0081-7
50. Tain Y.L., Hsieh C.S., Chen C.C., Sheen J.-M., Lee Ch.-T. and Huang L.-T. Melatonin prevents increased asymmetric dimethylarginine in young rats with bile duct ligation. *J. Pineal Res.* 2010; 48 (3): 212-221. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00745.x
51. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2124. doi:10.3390/ijms17122124
52. Taziki S., Sattari M.R., Dastmalchi S., Eghbal M.A. Cytoprotective effects of melatonin against amitriptyline-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. *Adv. Pharm. Bull.* 2015; 5 (3): 329-334. doi: 10.15171/apb.2015.046
53. Venegas C., Garcia J.A., Doerrier C., Volt H., Escames G., López L.C., Reiter R.J. and Acuña-Castroviejo D. Analysis of the daily changes of melatonin receptors in the rat liver. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (3): 313-321. doi: 10.1111/jpi.12019

54. Yuan D., Collage R.D., Huang H., Angus D.C., Rosengart M.R. Blue light reduces organ injury from ischemia and reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016; 113 (19): 5239-5244. doi: 10.1073/pnas.1515296113

## Significance of melatonin for the liver activity

**Arushanyan E. B.**

*Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Pharmacology*

**Shchetinin E. V.**

*Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Pathophysiology*

*Stavropol State Medical University*

**Corresponding author:** Evgeny V. Shchetinin; **e-mail:** [ev.cliph@rambler.ru](mailto:ev.cliph@rambler.ru)

**Conflict of interest.** None declared.

### Summary

Recent experimental and clinical data about role of pineal and extrapineal melatonin for physiology and pathology of the liver are reviewed. Melatonin is involved in the control of the basic physiological functions of the liver, providing a modulating effect. The results of experimental studies indicate the presence of a distinct hepatoprotective effect of the hormone in various types of organ pathology. This allows one to assume the possibility of using melatonin in clinical settings for the prevention and treatment of various hepatic diseases.

**Key words:** melatonin, liver physiology and pathology

### References

1. Arushanyan E.B. Melatonin i sakharnyy diabet (obzor sovremennykh eksperimental'nykh dannykh) [Melatonin and diabetes mellitus (review of current experimental data)]. *Problemi endokrinologii [Problems of endocrinology]* 2012; 58 (3): 35-41. (In Russ.)
2. Arushanyan E.B. Ogranicheniye okislitel'nogo stressa kak osnovnaya prichina universal'nykh zashchitnykh svoystv melatonina [Limitation of oxidative stress as the main cause of the universal protective properties of melatonin]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]* 2012; 75 (5): 44-49. (In Russ.)
3. Arushanyan E.B., Beyer E.V. Melatonin: biologiya, farmakologiya, klinika [Melatonin: biology, pharmacology, clinic]. Stavropol; 2015. 396 p.
4. Nalobin D.S., Suprunenko E.A., Golichenkov V.A. Vliyaniye melatonina na differentsirovochnyy potentsial kletok ito pri indutsirovannom fibroze pecheni myshi [The influence of melatonin on the differentiation potential of the cells of the otho under induced liver fibrosis of the mouse]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2016; 161 (6): 807-811. (In Russ.)
5. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas Tan G., Reiter R.J. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol. Life Sci.* 2014; 71(16): 2997-3025.
6. Akmal M., Ahmadi R., Vessal M. Pre-and post-treatment of streptozocin administered rats with melatonin: Effects on some hepatic enzymes of carbohydrate metabolism. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13 (2): 105-110.

7. Chen H.H., Chen Y.T., Yang C.G. et al. Melatonin pretreatment enhances the therapeutic effects of exogenous mitochondria against hepatic ischemia–reperfusion injury in rats through suppression of mitochondrial permeability transition. *J.Pineal Res.* 2016; 61 (1): 52-66. doi: 10.1111/jpi.12326
8. Cho Y.A., Noh K., Jue S.S. et al. Melatonin promotes hepatic differentiation of human dental pulp stem cells: clinical implications for the prevention of liver fibrosis. *J.Pineal Res.* 2015; 58 (1): 127-135. doi: 10.1111/jpi.12198
9. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M. et al. Protective role of melatonin in liver damage. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (30): 4828-4833. doi: 10.2174/1381612819666131119102155
10. Crespo I., San-Miguel B., Ferenandez A. et al. Melatonin limits the expression of profibrogenic genes and ameliorates the progression of hepatic fibrosis in mice. *Transl. Res.* 2015; 165 (2): 346-357. doi: 10.1016/j.trsl.2014.10.003
11. Das N., Mandala A., Naaz S. et al., Melatonin protects against lipid-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes and inhibits stellate cell activation during hepatic fibrosis in mice. *J.Pineal Res.* 2017; 62 (4): 110-125. doi: 10.1111/jpi.12404
12. Esteban-Zubero E., Alatorre-Jimenez M.A., Lopez-Pingarron L. et al. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol. Res.* 2016; 105 (2): 108-120. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.018
13. Faria J.A., Kinote A., Ignacio-Souza de Araújo L.M. et al. Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2013; 305 (2): E230-E242. doi: 10.1152/ajpendo.00094.2013
14. Franchitto A., Onori P., Renzi A. et al. Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology. *Ann. Transl. Med.* 2013; 1 (3): 27-30. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.10.03
15. Gim S.A., Koh P.O. Melatonin attenuates hepatic ischemia through mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Surg. Res.* 2015; 198 (1): 228-236. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.043
16. Glasser S., Hari Y., Francis H., Alpini G. Melatonin regulation of biliary functions. *Hepatobiliary Surg.Nutr.* 2014; 3 (1): 35-43.
17. Goc Z., Szaroma W., Kapsta E., Dziubek K. Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-PX and GSH content in organs of mice after administration of SNP. *Chin. J. Physiol.* 2017; 60 (1): 10p. doi: 10.4077/CJP.2017.BAF435
18. Hall C., Sato K., Wu N. et al. Regulators of Cholangiocyte Proliferation. *Gene Expr.* 2017; 17 (2): 155-171. doi: 10.3727/105221616X692568
19. Hermoso D.A., Shimada L.B., Gilgioni E.H. et al. Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency. *Life Sci.* 2016; 157: 178-186. doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.044
20. Hernandez J.A. Effect of Pretreatment with Melatonin on the Oxidative and Inflammatory Damage Induced by Hepatic Ischemia/Reperfusion in Zucker Rats. *An. R. Acad. Nac. Med. (Madrid)* 2011; 128 (3): 391-415.
21. Hong R.T., Xu J.M., Mei Q. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (12): 1452-1458. doi: 10.3748/wjg.15.1452
22. Houdek P., Novakova M., Polidarova L. et al. Melatonin is a redundant entraining signal in the rat circadian system. *Horm. Behav.* 2016; (3): 1-5. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.006
23. Hu W., Ma Z., Jang S. et al. Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? *J. Pineal Res.* 2016; 60 (2): 121-131. doi: 10.1111/jpi.12302

24. Kang J.W., Koh E.J., Lee S.M. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J. Pineal Res.* 2011; 50 (4): 403-411. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x
25. Kireev R., Bitoun S., Cuesra S. et al. Melatonin treatment protects liver of Zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis. *European Journal of Pharmacology* 2013; 701 (1-3): 185-193. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.038
26. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowska I. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased Gastrointestinal Tract (GIT). *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (3): 381-405.
27. Kvetnoy I.M., Extrapineal melatonin: Location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 1999; 31 (1): 1-12. doi: 10.1023/A:1003431122334
28. Laliena A., San Miguel B., Crespo I. et al. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 270-278. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00995.x
29. Lopez P.M., Finana I.T., De Agueda M.G. et al. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of S-adenosyl-L-methionine. *J. Pineal Res.* 2000; 28 (3): 143-149. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.280303.x
30. Mathes A.M. Hepatoprotective actions of melatonin: Possible mediation by melatonin receptors. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6087-6097. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6087
31. El-Missiry M.A., Fayed T.A., El-Sawy M.R., El-Sayed A.A. Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2007; 66 (2): 278-286. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.03.008
32. Montilla P., Cruz A., Padillo F.J. et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal Res.* 2001; 31 (2): 138-144. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.310207.x
33. Mori N., Aoyama H., Murase T. Anti-Hypercholesterolemic Effect of Melatonin in Rats. *Acta Pathol. Jpn.* 1989; 39 (10): 613-618.
34. Munshi M.K., Priester S., Gaudio E. et al. Regulation of Biliary Proliferation by Neuroendocrine Factors: Implications for the Pathogenesis of Cholestatic Liver Diseases. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (2): 472-484. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.09.043
35. Nassir F., Ibdah J.A. Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (5): 8713-8742. doi:10.3390/ijms15058713
36. Owino S., Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PLoS* 2016; 11 (1): e0148214. doi: 10.1371/journal.pone.0148214
37. Pan M., Song Y.L., Xu J.M., Gan H.-Zh. Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 79-94. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00346.x
38. Peschke E., Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24 (5): 829-841. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.001
39. Poon A.M., Choy E.H., Pang S.F. Modulation of blood glucose by melatonin: A direct action on melatonin receptors in mouse hepatocytes. *NeuroSignals* 2001; 10 (6): 367-378. doi: 10.1159/000046904
40. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.G. et al. Melatonin in the biliary tract and liver: Health implications. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20 (30): 4788-4801. doi: 10.2174/1381612819666131119105826

41. Renzi A., Glaser S., DeMorrow S. et al. Melatonin inhibits cholangiocyte hyperplasia in cholestatic rats by interaction with MT1 but not MT2 melatonin receptors. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2011; 301 (4): G634-G643. doi: 10.1152/ajpgi.00206.2011
42. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D. et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: Protection by melatonin. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43 (10): 898-905.
43. Shajari S., Laliena A., Heegsma J. et al. Melatonin suppresses activation of hepatic stellate cells through ROR $\alpha$ -mediated inhibition of 5-lipoxygenase. *J. Pineal. Res.* 2015; 59 (3): 391-401. doi: 10.1111/jpi.12271
44. Sharma S., Singh H., Ahmad N. et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015; 59 (5): 391-399. doi: 10.1590/2359-3997000000084.
45. Sheen J.M., Chen Y.C., Hsu M.H. et al. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (8): 1365. doi:10.3390/ijms17081365
46. Solanas E., Sostres C., Sarrablo A. et al. Effect of Dimethyl Sulfoxide and Melatonin on the Isolation of Human Primary Hepatocytes. *Cells Tissues Organs* 2015; 200 (5): 316-325. doi: 10.1159/000433521
47. Srinivassan V., Ohta Y., Espino J. et al. Metabolic Syndrome, its Pathophysiology and the Role of Melatonin. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2015; 7 (1): 11-25. doi: 10.2174/1872214811307010011
48. Sudnikovich E.J., Maksimovich Y.Z., Zabrodskaya S.V. et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2007; 569 (3): 180-187. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.05.018
49. Sun H., Huang F.F., Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. *Lipids Health Dis.* 2015; 14 (1): 75-82. doi: 10.1186/s12944-015-0081-7
50. Tain Y.L., Hsieh C.S., Chen C.C. et al. Melatonin prevents increased asymmetric dimethylarginine in young rats with bile duct ligation. *J. Pineal Res.* 2010; 48 (3): 212-221. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00745.x
51. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2124. doi:10.3390/ijms17122124
52. Taziki S., Sattari M.R., Dastmalchi S., Eghbal M.A. Cytoprotective effects of melatonin against amitriptyline-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. *Adv. Pharm. Bull.* 2015; 5 (3): 329-334. doi: 10.15171/apb.2015.046
53. Venegas C., Garcia J.A., Doerrier C. et al. Analysis of the daily changes of melatonin receptors in the rat liver. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (3): 313-321. doi: 10.1111/jpi.12019
54. Yuan D., Collage R.D., Huang H. et al. Blue light reduces organ injury from ischemia and reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016; 113 (19): 5239-5244. doi: 10.1073/pnas.1515296113

# О состоянии проблемы современный хронический больной

**Вязова А. В.**

*к.м.н, врач-физиотерапевт*

*Санаторий «Сахарный ключ», ПАО «Приморавтотранс», 690024, г. Владивосток-24, ул. Сахарный ключ, 4.*

**Автор для корреспонденции:** Вязова Анна Владимировна; **e-mail:** medway@mail.ru

**Финансирование.** Не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

Автор обращает внимание на некоторые аспекты проблемы современный хронический больной. Человек, заболевая, не перестает быть личностью, активным субъектом жизнедеятельности. В условиях хронического заболевания возникает новая по своему содержанию социальная ситуация развития, она содержит в себе возможность провоцирования ситуационно обусловленного кризиса развития личности, отмечается появление новых симптомокомплексов, формируется феномен современной медицины – хронический больной. Актуальность проблемы возрастает в особенности в связи с тем, что увеличившаяся продолжительность жизни, «модернизация» образа жизни, связанная с ростом факторов риска многих хронических заболеваний, и расширяющиеся возможности сохранять жизнь людям в случаях, когда ранее это было невозможно, в совокупности меняют структуру заболеваемости, с которой имеют дело системы здравоохранения. Главная идея предложенных концепций анализа потери здоровья в мировых системах здравоохранения состоит в попытке качественной интегральной оценки состояния здоровья, принимая во внимание различные социальные роли в разных возрастах и их измерения с течением времени. Глубинные причины кризиса изменений здоровья в глобализирующемся мире возможно понять, используя новые знания медицины и других наук.

**Ключевые слова:** современная медицина, хронический больной

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-51-56

Распространенность хронических заболеваний увеличивается во всем мире. Хронические состояния, склонные к прогрессированию и протекающие с обострениями, являются стрессорными и могут привести к существенным ограничениям во всех составляющих нормального существования человека. В свою очередь, эти ограничения могут оказаться важнее для больного, чем сами симптомы заболевания. Именно поэтому всегда было велико желание врачей определить, каким образом болезнь влияет на все аспекты жизни человека, и, в первую очередь, на его социальную сферу. Системами здравоохранения во всем мире уделяется огромное внимание осмыслению масштабов хронических состояний и методам их преодоления посредством выработки эффективных универсальных программ, при этом из поля зрения не должна выпадать личность. Идентичность этой личности не сконструирована с помощью медико-социальных технологий, но сформирована ей самой через призму внешних смыслов, их осознание и анализ. В XXI столетии в медицине при исследовании хронических состояний преобладает структурно-функциональный подход. Процессы модификации в современном обществе затрагивают его основные функции, ведут к изменениям в общественной и повседневной жизни

людей, их ценностей, обыденных представлений, норм поведения. Человек активно осваивает интернет-пространство, самостоятельно устанавливает связи с обществом и выстраивает жизненную стратегию. В социальных науках эти изменения, пронизывающие все сферы общества, называются социальными трансформационными процессами. Явление хронической болезни также трансформируется, становится неотделимым от системы социальных институтов. Наблюдаются иная функция поддержания жизни и социализация у хронических больных. Для хронического больного важна собственная социальная идентификация.

Для пациентов с хроническими заболеваниями в современных условиях высоких темпов социокультурных изменений необходимым является постоянный поиск поведенческих стратегий, направленных на самосохранение, и паттернов жизнедеятельности, способствующих сохранению здоровья, пересмотр ранее принятых универсальных установок о «первичном здоровье». Для хронического больного невозможно достичь того «первоначального уровня» здоровья, что был до болезни, однако, устойчивая и длительная ремиссия положительно скажется на морфологических изменениях и позволит длительно оставаться на достигнутом уровне здоровья. Это требует медицинской помощи, которая должна носить упреждающий характер и исходить из концепции планирования и профилактики.

Многие хронические заболевания имеют наследственную предрасположенность. Однако наследственные заболевания могут иметь какие-либо внешние факторы, создавшие то или иное наследственное предрасположение, в дальнейшем закрепившееся в потомстве [4,5,7]. Также известно, что при соблюдении определенных профилактических мер, правильного питания и отсутствии вредных привычек наследственно обусловленные заболевания могут не проявиться. Человек – диалектическое (взаимозависимое) единство биологической и социальной сторон жизни. В то же время между ним (биологическими механизмами функционирования человеческого организма) и его средой, частично созданной им же (в том числе и социальной), имеются и усиливаются противоречия, возможно даже антагонистического характера, как источник болезней и деградации человека. Еще 100 лет назад В.М. Бехтерев обозначил роль личности в формировании болезни как биологического события [6]. На современном этапе развития медицины подход великого ученого к пониманию сущности болезни как биопсихосоциальной модели остаётся актуальным.

Для определения бремени болезни и физических отклонений предложены концепции: Quality Adjusted Life Years (QALY) – годы жизни, с учетом их качества; Disability Adjusted Life Years – (DALY) – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности; Disability Adjusted Life Expectancy (DALE) – продолжительность жизни, скорректированная с учетом нарушений здоровья, Health Adjusted Life Expectancy (HALE) – продолжительность жизни, скорректированная с учетом здоровья. Концепция QALY стала стандартным инструментом в оценке программ укрепления здоровья в середине восьмидесятых годов. В данном подходе основное внимание уделяется оценке (с помощью сложных, дорогостоящих и

масштабных исследований) потерь индивидуума, скорректированных по качеству лет жизни в связи со снижением физического, умственного или социального статуса в течении определенного времени из-за различных причин [3]. Главная идея концепции DALY состоит в попытке качественной интегральной оценки состояния здоровья, принимая во внимание различные социальные роли в разных возрастах и их измерения с течением времени. Важной особенностью индекса DALY является возможность определения удельного веса факторов риска, обуславливающих утрату лет здоровой жизни [1]. В странах Западной Европы и Соединённых Штатах Америки достаточно широко используется индекс DALE, позволяющий осуществлять интегральную оценку ожидаемой продолжительности жизни, скорректированной на инвалидность. В последнее время чаще стал использоваться индекс ожидаемой продолжительности жизни без инвалидности HALE, являющийся в некотором смысле наследником DALE. В России, к сожалению, перечисленные показатели практически не используются. Потери здоровья оцениваются на основе раздельного анализа показателей смертности, заболеваемости и инвалидности. В связи с этим для нашей страны является актуальным разработка методик комплексных оценок здоровья, а также адаптация хорошо себя зарекомендовавших интегральных показателей, предложенных Всемирной Организацией Здравоохранения, учитывающих на единой методологической основе потери здоровья от различных причин [1].

В настоящее время в системе российского здравоохранения эффективно происходят процессы модернизации. Отмечается заметное улучшение материально-технического оснащения многих отечественных учреждений здравоохранения в субъектах Российской Федерации. Арсенал приборов и аппаратов пополняется современными высокотехнологичными устройствами отечественного и зарубежного производства. В структуре организаций государственной и муниципальной системы здравоохранения появляются перинатальные, кардиологические и другие центры, в этом находит свое выражение реализация комплексного подхода к пациентам. Повышается квалификация медицинских работников, используются возможности обучения в режиме реального времени, прямых трансляций и многое другое. Повсеместное введение ставок медицинских психологов в медицинских учреждениях позволяет пациентам получать также психологическое сопровождение, коррекцию, консультирование и поддержку в ситуации болезни. В условиях существующей системы здравоохранения адекватным для решения проблемы хронической болезни является существующий процесс диспансеризации, так как именно диспансеризация обеспечивает периодичность, охват всей популяции, предоставляет индивиду информацию о состоянии его здоровья до выявления серьезных нарушений, а не после их возникновения. К сожалению, в текущем виде данный процесс никак не привлекает индивида к управлению собственным здоровьем [2]. Таким образом, теряется обратная связь систем здравоохранения с конкретной личностью, сам же человек, пока ощущает себя здоровым, также не стремится устанавливать связи с системой здравоохранения. То есть отмечается необходимость модернизации диспансеризации. Есть положительные примеры создания

«Школ здоровья» для обучения населения методам и способам управления своим здоровьем.

Достижения современной медицины продлевают людям жизнь, контролируют их заболевания. Вследствие этого возрастает число людей, живущих с хроническими болезнями. Рост численности пожилого населения увеличивает долю людей с хроническими нарушениями здоровья из-за кумулятивного воздействия факторов риска на протяжении жизни. Последствия этого весьма значительны. Люди с хроническими заболеваниями чаще обращаются за медицинской помощью, особенно если таких заболеваний несколько. В различных странах люди обычно формируют сходные общие представления о благополучии или о его минимальных составляющих. Одним из компонентов объективного благополучия человека является наличие у него справедливых шансов на поддержание здоровья. Элементы субъективного благополучия определяются тем, как человек сам воспринимает свою жизнь. Человеку свойственна субъективность, то есть уникальность восприятия окружающего мира. Сознание человека формирует его особенный внутренний мир. Новое явление современной медицины хронический больной характеризуется сложными структурно-функциональными и эволюционными признаками и для его изучения требуются различные методологические подходы.

## Список литературы

1. Артюхов И.П., Шульмин А.В., Козлов В.В., Приходько Е.А. Современные подходы к оценке медико-демографических потерь среди населения подросткового возраста. *Сибирское медицинское обозрение* 2011; 4 (70): 89-94.
2. Климов А.В. Построение и оценка эффективности технологии управления общественным здоровьем. Сб. науч. тр. Москва, 2014. С. 6591-6594.
3. Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., Милькевич М.Н. и др. Возможности применения индекса DALY для оценки состояния здоровья населения Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения* 2015; 2 (42): 3-4. *Режим доступа:* <http://vestnik.mednet.ru/content/view/660/30/lang,ru/>.
4. Лисицын Ю.П. Десять выдающихся достижений медицины XX века. *Здравоохранение Российской Федерации* 2003; 2: 23-27.
5. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). *Клиническая медицина* 2003; 1: 12-18.
6. Циммерман Я.С., Димов А.С. Понимание и развитие философского наследия В.Х. Василенко: социально-биологическая сущность болезни. *Клиническая медицина* 2015; 5: 22-32.
7. Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее. *Терапевтический архив* 2004; 6: 8-12.

## On the state of modern chronic patient problem

**Vyazova A. V.**

*PhD, physiotherapist*

*Sanatorium the «Saharnyj kljuch», Public Joint-Stock Company of «Primoravtotrans», Vladivostok, Russia*

**Corresponding Author:** Vyazova Anna; **e-mail:** medway@mail.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** None.

### Summary

The author draws attention to certain aspects of the problem of the modern chronic patient. A person, becoming sick, does not cease to be an individual person, an active subject of life. With the advent of chronic disease, a new social situation of development arises, containing the possibility of provoking a situationally conditioned crisis of personality development, the appearance of new symptom complexes, forming the phenomenon of modern medicine - a chronic patient. The relevance of the problem is growing particularly since the increased life expectancy, «modernization» of lifestyle associated with the rise of risk factors for many chronic diseases and the improved life-saving possibility in previously terminal cases change the structure of morbidity facing healthcare system. The main idea of the proposed concepts of disease-burden analysis in world healthcare systems presents an attempt of qualitative integrated assessment of health conditions while taking in consideration various social roles at different ages and their measurements over time. In-depth causes of the crisis of health changes in a globalizing world can be understood using the new knowledge in medicine and other sciences.

**Key words:** modern medicine, chronic patient

### References

1. Artyukhov I.P., Shul'min A.V., Kozlov V.V., Prihod'ko E.A. Sovremennye podhody k ocenke mediko-demograficheskikh poter' sredi naseleniya podrostkovogo vozrasta. [Modern approaches to the assessment of medico-demographic losses among the adolescent population]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie [Siberian medical review]* 2011; 4 (70): 89-94. (In Russ.).
2. Klimov A.V. Postroenie i ocenka ehffektivnosti tekhnologii upravleniya obshchestvennym zdorov'em: Sb. nauch. tr. [Construction and assessment of the effectiveness of technology department of public health: Collected papers]. Moscow: IPU RAN, 2014. P. 6591-6594. (In Russ.).
3. Kobyakova O.S., Deev I.A., Bojkov V.A., Mil'kevich M.N. and others Vozmozhnosti primeneniya indeksa DALY dlya ochenki sostoyaniya zdorov'ya naseleniya Rossijskoj Federacii. [Possible applications of the DALY index to assess the health status of the population of the Russian Federation]. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of population health]* 2015; 2 (42): 3-4. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/660/30/lang,ru/> (In Russ.).
4. Lisicyn YU.P. Desyat' vydayushchihsya dostizhenij mediciny XX veka. [Ten outstanding medicine achievements of the 20th century]. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii [Healthcare of the Russian Federation]* 2003; 2: 23-27. (In Russ.).
5. Puzyrev V.P. Genetika arterial'noj gipertenzii (sovremennye issledovatel'skie paradigmy). [Genetics of an arterial hypertension (modern researches of a paradigm)]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]* 2003; 1: 12-18. (In Russ.).
6. Tsimmerman Ya.S., Dimov A.S. Ponimanie i razvitie filosofskogo naslediya V.H. Vasilenko: social'no-biologicheskaya sushchnost' bolezni. [The Understanding and development of the philosophical heritage of V. Kh.

Vasilenko: the socio-biological nature of the disease]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]* 2015; 5: 22-32. (In Russ.).

7. Chazov E.I. Vzglyad iz proshlogo v budushchee. [Look from the past into the future]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]* 2004; 6: 8-12. (In Russ.).

# Неспецифический аortoартериит: клиника, критерии активности, диагностика заболевания

**Бородина И. Э.**<sup>1,2</sup>

*врач-терапевт, аспирант, кафедра сестринского дела*

**Салаватова Г. Г.**<sup>1</sup>

*врач терапевт*

**Шардина Л. А.**<sup>2</sup>

*д.м.н., профессор, заведующая, кафедра медсестринского дела*

**Попов А. А.**<sup>2</sup>

*д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии*

*1 – ГБУЗ «Областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия*

*2 – ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия*

**Автор для корреспонденции:** Бородина Ирина Эдуардовна, **e-mail:** borodysik@mail.ru

**Финансирование:** Работа не имела финансирования

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Аннотация

Статья посвящена клинике, критериям активности и диагностике заболевания неспецифический аortoартериит. В статье представлены современные критерии активности, диагностики у пациентов с артериитом Такаясу.

**Ключевые слова:** артериит Такаясу, неспецифический аortoартериит

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-57-68

Неспецифический аortoартериит (артериит Такаясу) – гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей. Заболевание встречается преимущественно в странах Азии и Южной Америки, но случаи заболевания диагностированы и в других географических регионах земного шара [2,12]. Распространённость неспецифического аortoартериита варьирует от 0,8 до 2,6 случая на 1000 000 в зависимости от региона проживания и этнической группы [1]. В Российской Федерации эпидемиологические данные о распространённости заболевания отсутствуют.

Причины заболеваний изучаются. Единой точкой зрения по данному вопросу нет, данные расходятся. Описана роль генетической, аутоиммунной, вирусной модели развития заболевания, гиперэстрогемии в развитии данного заболевания [3,10,14,39].

С целью установления болезни неспецифического аortoартериита используются американские диагностические критерии, разработанные в 1990 (Aren, The American College of Rheumatology) [10,36]. Диагноз НАА устанавливается при наличии трёх и более следующих симптомов (чувствительность 90 %, специфичность 97,8 %):. возраст начала

заболевания до 40 лет, синдром перемежающейся хромоты (слабость и боли в мышцах конечностей при движениях), ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях, разница в показателях уровня артериального давления более 10 мм рт. ст. на плечевых артериях, шум на подключичных артериях или брюшной аорте, изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией, спазмом.

Частыми первыми проявлениями неспецифического аортоартериита становятся системный воспалительный синдром с лихорадкой, ночная потливость, слабость, утомляемость, анорексия, снижение массы тела. Появляющиеся ишемические осложнения напрямую отражают сосудистые нарушения, вызванные заболеванием. В разных странах встречаемость тех или иных симптомов варьирует. В Индии Jain et al. отметили у пациентов, страдающих НАА, в большинстве случаев наличие шумов в проекции сонных и подключичных артерий, [15]. В Южной Африке на первый план выходит симптом стойкого повышения артериального давления [25]. В Японии у пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом, чаще всего диагностируется ослабление и асимметричность пульса на лучевых артериях, а также перемежающаяся хромота [26]. В России по данным Смитиенко и соавт. (2010) на момент постановки диагноза чаще всего отмечается шумы, выслушиваемые над областью сонных, подключичных артерий или брюшной аортой, головные боли, ослабление и асимметричность пульса на лучевых артериях. По версии Покровского и соавт. (2002) единственным симптомом, позволяющим заподозрить артериит Такаюсу, являются боли тянущего характера в проекции пораженной артерии [11].

После купирования общевоспалительных реакций возможны три типа дальнейшего развития НАА: I тип – медленно прогрессирующее, II тип – быстро прогрессирующее с частыми обострениями и III тип – заболевание прогрессирует с редкими обострениями [7].

По характеру поражений артерий при неспецифическом аортоартериите выделяют: стеноз, окклюзию, аневризму и коарктацию.

В настоящее время предложено несколько классификаций, однако ни одна из них не нашла единого признания.

По классификации Nasu (1975) выделяют 4 типа поражения артерий: I тип – вовлечение только ветвей дуги аорты, II тип – поражение корня аорты, дуги и её ветвей, III тип – поражение поддиафрагмальной аорты, IV тип – поражение всей аорты и ветвей [4].

Анатомические типы поражения артерий по классификации Lupi-Herrera (1977) : I тип характеризуется поражением дуги аорты и ее ветвей, II тип – поражением грудного и/или брюшного отделов аорты, III тип – поражением дуги аорты в сочетании с изменениями в

грудном или брюшном отделах аорты, IV тип – поражением легочной артерии в комбинации с любым из трех типов [18,23]. (Рисунок 1)

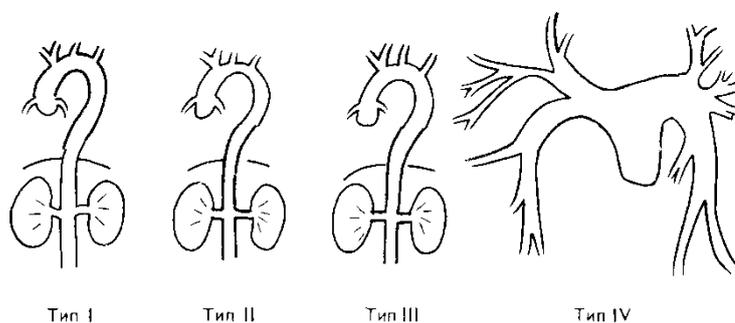


Рис. 1. Анатомические типы поражения артерий по классификации Lupi-Herrera

По ангиографической классификации, предложенной Moriawaki R. и соавторами в 1997 году различают 5 анатомических типов : I тип – ветви дуги аорты; IIa тип – восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви; IIb тип – восходящая аорта, дуга аорты, ее ветви, а также грудная нисходящая аорта; III тип – грудной отдел аорты, брюшной отдел аорты и/или почечные артерии; IV тип – брюшной отдел аорты и/или почечные артерии; V тип – комбинация IIb и типа IV [36]. (Рисунок 2)

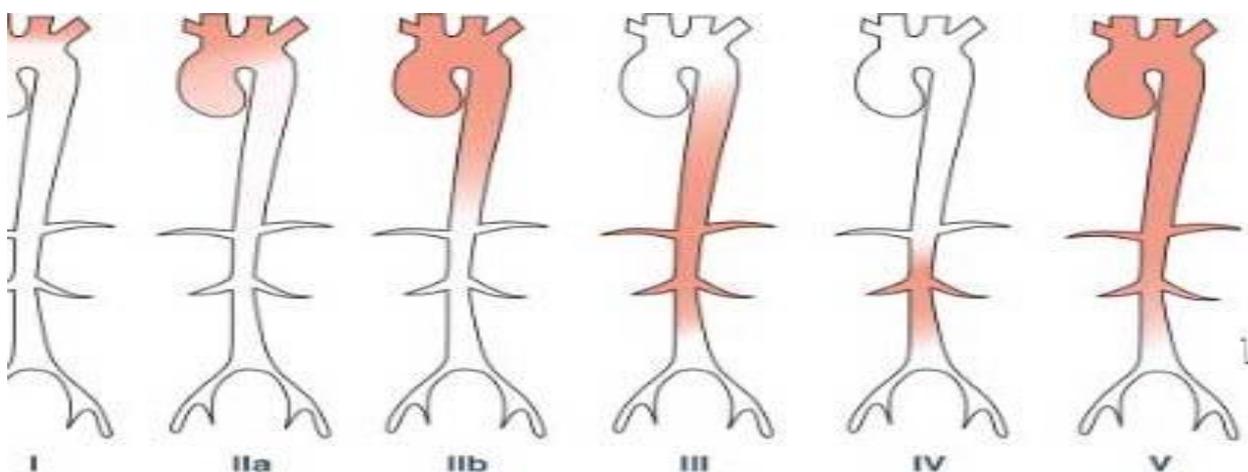


Рис. 2. Анатомические типы поражения артерий по классификации Moriawaki R.

По последним данным выделяют 3 стадии болезни. На первой стадии, так называемой «пре-васкулит», пациентов беспокоят общевоспалительные симптомы такие как слабость, лихорадка, утомляемость, снижение массы тела. Вторая стадия, так называемая «сосудистая стадия», характеризуется формированием сосудистого поражения – стеноза, окклюзии, аневризмы и коарктации. На данной стадии появляются симптомы сосудистой недостаточности такие как онемение в руках, перемежающаяся хромота, расплывчатое зрение, преходящая слепота, транзиторные ишемические атаки, гемиплегии, судороги, параплегия и другие. Третья стадия, «burned-out stage» или «выгоревшая стадия», в ходе

которой формируется фиброз или аневризматическая трансформация артерий, что зачастую связано с ремиссией заболевания. Это стадия наступает не у всех пациентов, и даже у пациентов, вступивших в данную стадию не исключен рецидив. Предположительно, данная стадия проявляется минимальной симптоматикой, однако, доказательств этого в литературе крайне мало [18].

Отсутствует единая классификация по степени активности неспецифического аортоартериита. Под «активностью заболевания» следует понимать обратимые проявления воспалительного процесса [20,22]. Было предложено несколько шкал и критериев активности васкулитов. Наиболее удобен для практического применения и принят большинством ревматологов подсчет индекса активности васкулита (Birmingham vasculitis activity score, Luqmani R. Et al., 1994) [20,22]. На основе Бирмингемской шкалы активности васкулитов, создана шкала, модифицированная специально для неспецифического аортоартериита. Шкала включает в себя 3 раздела: клиническую часть, лабораторные и инструментальные признаки активности патологического процесса [5].

Одной из разработок критериев активности НАА является ITAS 2010 – Индийская шкала активности артериита Такаясу. Данные критерии были разработаны в 2010 году группой индийских ученых-ревматологов. Эта шкала позволяет не только оценить активность заболевания, но и осуществлять контроль за терапией [29,35]. Шкала активности DEI.TAK (Disease Extent Index Takayasu) позволяет оценивать только клиническую симптоматику, но без учета визуализирующих методик [13].

В иностранных исследованиях для оценки активности пациентов с неспецифическим аортоартериитом используются критерии Кера (Национальный Институт Здоровья) [31]. На активность процесса указывает появление нового признака или утяжеление одного из следующих:

- Системные проявления, такие как лихорадка или артралгии без установленной причины;
- Повышение скорости оседания эритроцитов;
- Признаки сосудистой ишемии или воспаления, такие как перемежающаяся хромота, снижение или отсутствие пульса, шумы при аускультации сосудов, каротидиния, асимметричность артериального давления на верхних или нижних конечностях;
- Характерные ангиографические признаки заболевания.

В ходе лабораторного обследования пациентов с неспецифическим аортоартериитом обращает на себя внимание увеличение СОЭ, СРБ зачастую на протяжении нескольких лет до постановки диагноза. Однако, по данным исследования ISSYS, не было выявлено

положительной корреляции между такими маркерами воспаления как СОЭ, СРБ, тромбомодулин, фактор фон Виллебранда и группой больных, имеющих высокую активность НАА [20]. Опубликованы результаты исследований, по данным которых при активности заболевания в крови выявляется увеличение пентраксина-3 (РТХ3), антител к ферритину [15], лептина [41], матриксной металлопротеиназы-9, интерлейкина-6 [37], С4-протеина (С4BP). По данным Nityanand et al. в 36,7% случаев в активной фазе заболевания выявляются антитела к кардиолипинам [7]. Имеются данные о выявлении у пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом, антител к клеткам сосудистого эндотелия (HUVEC). Для выявления антител, взаимодействующих с клетками эндотелия крупных сосудов, применяют культуру эндотелиальных клеток из пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC). Антитела, взаимодействующие с HUVEC, чаще синтезируются у пациентов с васкулитами средних и крупных сосудов [15,34]. Однако, в настоящее время нет диагностически значимых лабораторных маркеров выявления неспецифического аортоартериита. Большинство исследователей считают, что для оценки активности воспалительного процесса нужно ориентироваться на клинические проявления системного воспаления, а также уровень СОЭ и СРБ [28].

В инструментальной диагностике НАА, особенно при малосимптомном течении, и оценке распространенности сосудистого поражения помимо рентгеноконтрастной ангиографии важную роль играют неинвазивные методы, включая ультразвуковую ангиодопплерографию, компьютерную и магниторезонансную томографию [29,42], позитронно-эмиссионную томографию с флуордеоксиглюкозой [23,33].

Ультразвуковая ангиодопплерография считается высокоинформативным методом диагностики окклюзионно-стенотических поражений, однако значимость данного метода при установлении диагноза артериита Такаясу остается дискуссионной [1]. Симптом «макаронных знаков» в виде концентрического утолщения интимы внутренней и/или общей сонной артерии является патогномичным УЗИ симптомом поражения сонных артерий при НАА [24,36].

С помощью рентгеноконтрастной ангиографии можно визуализировать только просвет сосуда, но оценить толщину стенки артерии и её структуру не представляется возможным. К недостаткам данного метода также можно отнести его инвазивность, ионизирующую радиацию, применение при диагностике йодосодержащих контрастных веществ.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии позволяют визуализировать как толщину стенки артерии, так и просвет сосуда, причем еще до развития stenotического поражения. Однако к недостаткам компьютерной томографии можно отнести радиационное облучение и применение йодосодержащих контрастных веществ [40].

Позитронно-эмиссионная томография с флуордеоксиглюкозой позволяет более точно описать морфологию и анатомию поражения артерий в сравнении с другими методами. Tezusa et. al. доказали, что позитронно-эмиссионная томография с флуордеоксиглюкозой

обладает большей чувствительностью (92,6%) и специфичностью (91,7 %) по сравнению с уровнем СРБ (чувствительность – 81,5%, специфичность – 66,7%) и СОЭ (чувствительность – 74,1%, специфичность – 58,3%) [23,38].

С целью морфологического подтверждения диагноза неспецифического аортоартериита проводится биопсия, которую, к сожалению, удается провести редко. В биоптате в ранней стадии заболевания или в его активной фазе отмечают признаки гранулематозного артериита с преобладанием в инфильтрате мононуклеаров, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток. Процесс локализуется в адвентиции и внутренней части средней оболочки артерии. По мере прогрессирования воспалительных изменений в стенке сосудов происходят формирование фиброзной гранулемы, разрушение эластических волокон и некроз гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В местах воспаления возникает утолщение интимы и средней оболочки, обусловленное пролиферацией гладкомышечных клеток, депозицией коллагена и мукополисахаридов с пристеночным тромбозом. В конечной стадии воспалительного процесса или у больных, получавших лечение, наблюдаются фиброз интимы и адвентиции, признаки дегенерации средней оболочки сосуда со скудной мононуклеарной инфильтрацией. Возможно сосуществование воспалительных и фиброзных изменений [6].

## Обсуждение

Неспецифический аортоартериит является заболеванием, с которым сталкиваются как ревматологи, так и терапевты, кардиологи, ангиохирурги. Ввиду многообразия клинических проявлений, именно терапевты могут стать теми врачами первичного звена, к которым могут обратиться пациенты с аортоартериитом, поэтому знание клиники, диагностических критериев несомненно играют важную роль при предположении диагноза и направлении к ревматологу для дальнейшего диагностического поиска. Своевременная постановка диагноза и как можно более раннее начало соответствующей терапии может снизить прогрессирование заболевания, и, как следствие, предотвратить инвалидизирующие осложнения и улучшить качество жизни пациента.

## Список литературы

1. Абдуллаева М.А. Влияние терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных с неспецифическим аортоартериитом. *Наука молодых* 2015; (3): 40-46.
2. Арабидзе Г.Г., Абугова С.П., Матвеева Л.С. Клинические аспекты болезни Такаюсу (215 наблюдений). *Тер. Архив* 1980; (5): 124-129.
3. Волосников Д.К., Глазырина Г.А., Серебрякова Е.Н., Колядина Н.А., Васильева Е.И., Летягин Е.И. Неспецифический аортоартериит (артериит Такаюсу) у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического случая. *Трудный пациент* 2015; (1-2): 36-39.

4. Калмыков Е.Л., Садриев О.К. Неспецифический аортоартериит. *Наука молодых* 2015; (4): 128-130.
5. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: Геотар-Медиа, 2011. С. 507-599.
6. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2010. С. 539-567.
7. Мазуров В. И. Диффузные болезни соединительной ткани. СПб.; СпецЛИТ, 2009. С. 184-185.
8. Титова М.И., Каем Р.И., Тепляков В.Г. и др. Особенности изменений сосудов и гемостатической реакции организма при неспецифическом аортоартериите *Клин. мед.* 1991; (1): 68-71.
9. Шардина Л. А. Патогенетический вклад атерогенных дислиппротеидемий и дисбаланса половых гормонов в развитие сердечно-сосудистых осложнений при некоторых ревматологических заболеваниях у женщин. Автореф дисс. на соискание ученой степени д.м.н. Ярославль, 2011. 56 с.
10. Abularrage C.J., Slidell M.B., Arora S. Takayasu disease. *Rutherford Vascular Surgery* 2009; 78 (2): 100-106.
11. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M., Fauci A.S., Leavitt R.Y., Lie J.T., Lightfoot R.W. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1129-1134.
12. Aydin S.Z., Yilmaz N., Akar S. Assessment of disease activity and progression in Takayasu arteritis with Disease Extent Index - Takayasu *Rheumatology* 2010; 49 (10): 1889-1893.
13. Da Silva T.F., Levy-Neto M., Bonfá E., Pereira R.M. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol.* 2013; 40 (11): 1897-1904.
14. Darmochwał-Kolarz D., Chara A., Korzeniewski M., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J. Takayasu's arteritis in pregnancy – a case report. *Ginekol Pol.* 2014; 85 (1): 62-65.
15. Eichhorn J., Sima D., Thiele B., Lindschau C., Turowski A., Schmidt H., Schneider W., Haller H., Luft F.C. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94 (10): 2396-2401.
16. Große K., Witte T, Moosig F, Hoyer BF, Lansche C, Schmidt RE, Baerlecken NT. Association of ferritin antibodies with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2014; 33 (10): 1523-1526.
17. Jain S., Kumari S., Ganguly N.K et al. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1996; 54: 111-116.
18. Jefferson R Roberts, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond. Takayasu Arteritis Differential Diagnoses [Electronic resource] *Medscape-2016* URL: <http://emedicine.medscape.com/article/332378-differential> (дата обращения 03.10.2016).
19. Hernández-González C., López-Flores L.A., Sánchez-González M., Vera-Lastra O.L. Clinical and angiographic manifestations inpatients without previous diagnosis of Takayasu's arteritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53 (1): 60-65.
20. Hoffman G.S., Ahmed A.E. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 1998; 66: 191-194.
21. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87 (11): 671-678.
22. Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med.* 2007; 66 (3): 283-292.

23. Karapolat I., Kalfa M., Keser G. Comparison of F18 FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012; 31 (1): 15-21.
24. Kim S.Y. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J. Radiol.* 2007; 8: 286-294.
25. Kong X., Ma L., Wu L., Chen H., Ma L., Sun Y., Wu W., Ji Z., Zhang Z., Yang C., Ye S., Chen S., Dai S., Xue Y., Qin G., Zou Y., Yu Q., Jiang L. Evaluation of clinical measurements and development of new diagnostic criteria for Takayasu arteritis in a Chinese population. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (2): 48- 55.
26. Mwipatayi B.P., Jeffey P.C. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272cases. *ANZ J. Surg.* 2005; 75: 110-117.
27. Nakao K., Ikeda M. et al Takayasu's arteritis: Clinical Report of Eighty-four Cases and Immunological Studies of Seven Cases. *Circulation* 1967; 35: 1141-1155.
28. Nooshin D., Neda P. Ten year investigation of clinical, laboratory and radiologic manifestations and complications in patients with Taakayusus arteritis in three university hospitals. *Malays.J. Med. Science* 2013; 20 (3): 44-50.
29. Papa M., De Cobelli F., Baldissera E.et. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *American Journal of Roentgenology* 2012; 198 (3): 279-284.
30. Bacon P., Sivakumar R., Danda D., Misra R. Vasculitis assessment and Takayasu aorto-arteritis. *Indian Journal of rheumatology* 2012; 7 (3): 153-158.
31. Phillip R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systemic review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(5): 94-104.
32. Kothari T.H., Kothari S. Takayasu Arteritis in children – review. *Images Paediatr Cardiol.* 2001; 3 (4): 4- 23.
33. Sager S., Yilmaz S., Ozhan M. F-18 Fdg PET/CT findings of a patient with Takayasu arteritis before and after therapy. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2012; 21: 32-34.
34. Savage C.O., Williams J.M. Anti-endothelial cell antibodies in vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (9): 2424-2426.
35. Sinha D., Mondal S., Nag A., Ghosh A. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (12): 202-209.
36. Souza W., Carvalho J.F. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal Autoimmun.* 2014; 48: 79-83.
37. Sun Y., Ma L., Yan F., Liu H., Ding Y., Hou J., Jiang L. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2012; 156 (2): 236-238.
38. Tezuka D., Haraguchi G. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2012; 5 (4): 422-429.
39. Watanabe R., Ishii T., Nakamura K., Shirai T., Fujii H., Saito S., Harigae H. Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2014; 24 (2): 372-373.
40. Yamazaki M., Takano H. et.al. Detection of Takayasu arteritis in early stage by computed tomography. *Int. J. Cardiol.* 2002; 85 (2-3): 305-307.

41. Yilmaz H., Gerdan V., Kozaci D., Solmaz D., Akar S., Can G., Gulcu A., Goktay Y., Sari I., Birlik M., Akkoc N., Onen F. Ghrelin and adipokines as circulating markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2012; (6): 272-274.

42. Zhu F.P., Luo S., Wang Z.J., Jin Z.Y., Zhang L.J. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *British Journal of Radiology.* 2012; 85 (2): 473- 483.

## Nonspecific aortoarteritis: clinic, assessment of activity and diagnostic

**Borodina I. E.**<sup>1,2</sup>

therapist, graduate student, Chair for Nursing

**Salavatova G. G.**<sup>1</sup>

therapist

**Shadrina L. A.**<sup>2</sup>

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Nursing

**Попов А. А.**<sup>2</sup>

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Hospital Therapy

1 – Sverdlovsk Regional Clinical Hospital, Russia

2 – Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

**Corresponding author:** Irina E. Borodina; **e-mail:** borodysik@mail.ru

**Source of funding:** None

**Conflict of interest:** None declared

### Summary

The article is dedicated to clinic, assessment of activity and diagnostic of patients suffering from nonspecific aortoarteritis. There are modern current criteria of diagnostic, and activity in Takayasu's disease patients are presented.

**Key words:** Takayasu's disease, nonspecific aortoarteritis

### References

1. Abdullaeva M. A. Vliyanie terapii ehkvatorom i tessironom na klinicheskuyu simptomatiku i funkcionall'noe sostoyanie ehndoteliya sosudov u bol'nyh s nespecificheskim aortoarteriitom [Effect of equator and tessiron therapy on clinical symptoms and functional state of vascular endothelium in patients with nonspecific aortoarteritis]. *Nauka molodyh [Science of the young]* 2015; (3): 40-46. (In Russ.)
2. Arabidze G.G., Abugova S.P., Matveeva L.S. Klinicheskie aspekty bolezni Takayasu (215 nablyudenij) [Clinical aspects of Takayasu's disease (215 observations)]. *Ter. Arhiv [Ter. Archive]* 1980; (5): 124-129. (In Russ.)
3. Volosnikov D.K., Glazyrina G.A., Serebryakova E.N., Kolyadina N.A., Vasil'eva E.I., Letyagin E.I. Nespecificheskij aortoarteriit (arteriit Takayasu) u detej i podrostkov: obzor literatury i opisaniye klinicheskogo sluchaya [Nonspecific aortoarteritis (arteritis Takayasu) in children and adolescents: a review of the literature and a description of the clinical case]. *Trudnyj pacient [Difficult patient]* 2015; (1-2): 36-39. (In Russ.)
4. Kalmykov E.L. Sadriev O.K. Nespecificheskij aortoarteriit [Nonspecific aortoarteritis]. *Nauka molodyh [Science of the young]* 2015; (4): 128-130. (In Russ.)

5. Lyskina G.A. Sistemnye vaskulity. Rukovodstvo po detskoj revmatologii. Pod. red. N.A. Geppe, N.S. Podchernyaevoy, G.A. Lyskinoy [Systemic vasculitis. Guide to Children's Rheumatology. Edited by N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina]. Moscow: Geotar-Media, 2011. P. 507-599. (In Russ.)
6. Nasonov E.L., Nasonova V.A. Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: Geotar-Media, 2010. P. 539-567. (In Russ.)
7. Mazurov V. I. Diffuznye bolezni soedinitel'noj tkani [Diffuse connective tissue diseases]. St. Petersburg; SpecLIT, 2009. S. 184-185. (In Russ.)
8. Titova M I., Kaem R.I., Teplyakov V.G. et al. Osobennosti izmenenij sosudov i gemostaticheskoy reakcii organizma pri nespecificheskom aortoarteriite [Features of vessel changes and hemostatic reaction of the body with nonspecific aortoarteriitis] *Klin. med. [Clin. Med.]* 1991; (1): 68-71. (In Russ.)
9. Shardina L. A. Patogeneticheskij vklad aterogennyh dislipoproteidemij i disbalansa polovyyh gormonov v razvitie serdechno-sosudistyh oslozhnenij pri nekotoryh revmatologicheskikh zabolevaniyah u zhenshchin. Avtoref diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.m.n. [Pathogenetic contribution of atherogenic dyslipoproteinemia and imbalance of sex hormones to the development of cardiovascular complications in some rheumatological diseases in women. Author's abstract, Doctor of Medicine Thesis] Yaroslavl', 2011. 56 p. (In Russ.)
10. Abularrage C.J., Slidell M.B., Arora S. Takayasu disease. *Rutherford Vascular Surgery* 2009; 78 (2): 100-106.
11. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M., Fauci A.S., Leavitt R.Y., Lie J.T., Lightfoot R.W. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1129-1134.
12. Aydin S.Z., Yilmaz N., Akar S. Assessment of disease activity and progression in Takayasu arteritis with Disease Extent Index - Takayasu *Rheumatology* 2010; 49 (10): 1889-1893.
13. Da Silva T.F., Levy-Neto M., Bonfá E., Pereira R.M. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol.* 2013; 40 (11): 1897-1904.
14. Darmochwał-Kolarz D., Chara A., Korzeniewski M., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J. Takayasu's arteritis in pregnancy – a case report. *Ginekol Pol.* 2014; 85 (1): 62-65.
15. Eichhorn J., Sima D., Thiele B., Lindschau C., Turowski A., Schmidt H., Schneider W., Haller H., Luft F.C. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94 (10): 2396-2401.
16. Große K., Witte T, Moosig F, Hoyer BF, Lansche C, Schmidt RE, Baerlecken NT. Association of ferritin antibodies with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2014; 33 (10): 1523-1526.
17. Jain S., Kumari S., Ganguly N.K et al. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1996; 54: 111-116.
18. Jefferson R Roberts, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond. Takayasu Arteritis Differential Diagnoses [Electronic resource] *Medscape-2016* Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/332378-differential>
19. Hernández-González C., López-Flores L.A., Sánchez-González M., Vera-Lastra O.L. Clinical and angiographic manifestations inpatients without previous diagnosis of Takayasu's arteritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53 (1): 60-65.
20. Hoffman G.S., Ahmed A.E. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 1998; 66: 191-194.
21. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87 (11): 671-678.

22. Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med.* 2007; 66 (3): 283-292.
23. Karapolat I., Kalfa M., Keser G. Comparison of F18 FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012; 31 (1): 15-21.
24. Kim S.Y. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J. Radiol.* 2007; 8: 286-294.
25. Kong X., Ma L., Wu L., Chen H., Ma L., Sun Y., Wu W., Ji Z., Zhang Z., Yang C., Ye S., Chen S., Dai S., Xue Y., Qin G., Zou Y., Yu Q., Jiang L. Evaluation of clinical measurements and development of new diagnostic criteria for Takayasu arteritis in a Chinese population. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (2): 48- 55.
26. Mwiapatayi B.P., Jeffey P.C. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272cases. *ANZ J. Surg.* 2005; 75: 110-117.
27. Nakao K., Ikeda M. et al Takayasu's arteritis: Clinical Report of Eighty-four Cases and Immunological Studies of Seven Cases. *Circulation* 1967; 35: 1141-1155.
28. Nooshin D., Neda P. Ten year investigation of clinical, laboratory and radiologic manifestations and complications in patients with Taakayusus arteritis in three university hospitals. *Malays.J. Med. Science* 2013; 20 (3): 44-50.
29. Papa M., De Cobelli F., Baldissera E.et. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *American Journal of Roentgenology* 2012; 198 (3): 279-284.
30. Bacon P., Sivakumar R., Danda D., Misra R. Vasculitis assessment and Takayasu aorto-arteritis. *Indian Journal of rheumatology* 2012; 7 (3): 153-158.
31. Phillip R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systemic review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(5): 94-104.
32. Kothari T.H., Kothari S. Takayasu Arteritis in children – review. *Images Paediatr Cardiol.* 2001; 3 (4): 4- 23.
33. Sager S., Yilmaz S., Ozhan M. F-18 Fdg PET/CT findings of a patient with Takayasu arteritis before and after therapy. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2012; 21: 32-34.
34. Savage C.O., Williams J.M. Anti-endothelial cell antibodies in vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (9): 2424-2426.
35. Sinha D., Mondal S., Nag A., Ghosh A. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (12): 202-209.
36. Souza W., Carvalho J.F. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal Autoimmun.* 2014; 48: 79-83.
37. Sun Y., Ma L., Yan F., Liu H., Ding Y., Hou J., Jiang L. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2012; 156 (2): 236-238.
38. Tezuka D., Haraguchi G. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2012; 5 (4): 422-429.
39. Watanabe R., Ishii T., Nakamura K., Shirai T., Fujii H., Saito S., Harigae H. Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2014; 24 (2): 372-373.
40. Yamazaki M., Takano H. et.al. Detection of Takayasu arteritis in early stage by computed tomography. *Int. J. Cardiol.* 2002; 85 (2-3): 305-307.

41. Yilmaz H., Gerdan V., Kozaci D., Solmaz D., Akar S., Can G., Gulcu A., Goktay Y., Sari I., Birlik M., Akkoc N., Onen F. Ghrelin and adipokines as circulating markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2012; (6): 272-274.
42. Zhu F.P., Luo S., Wang Z.J., Jin Z.Y., Zhang L.J. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *British Journal of Radiology.* 2012; 85 (2): 473- 483.

# Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения

**Павлуш Д. Г.<sup>1</sup>**

*очный аспирант Центральной научной исследовательской лаборатории, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии*

**Павлуш Е. Н.<sup>3</sup>**

*врач терапевт*

**Матвеева Н. Ю.<sup>1</sup>**

*д.м.н., зав. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии*

**Калиниченко С. Г.<sup>1</sup>**

*д.м.н., проф. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии*

**Дюйзен И. В.<sup>2</sup>**

*д.м.н. ведущий науч. сотр. чл. корр., профессор РАН*

*1 – ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России. 690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, д. 2; тел.: 8 (914) 70-40-350.*

*2 – ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия.*

*3 – ГБУЗ Приморская Краевая Клиническая Больница №1, Владивосток, Россия.*

**Автор для корреспонденции:** Павлуш Дмитрий Георгиевич; **e-mail:** pavlush.dmitrij@yandex.ru  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

В настоящей работе рассматриваются основные этиопатогенетические механизмы развития хронического полипозного риносинусита (ХПРС). Установлена связь некоторых нейротрофических факторов и сенсорных нейропептидов, которые способны вызвать нейрогенное воспаление, они увеличивают количество и объем полипозно измененной слизистой оболочки полости носа и верхних дыхательных путей. Данный материал дает общие представления о ХПРС, его этиологии, патогенезе и факторах которые его поддерживают. А также даются данные о способах и методах лечения ХПРС.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит (ХПРС), нейромедиаторы, сенсорные нейропептиды, нейротрофические факторы, Видиев нерв

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-69-78

## Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения

Проблема хронического полипозного риносинусита (ХПРС) занимает одно из центральных мест в медицине, а именно в оториноларингологии. ХПРС проявляется в виде полипозных

образований полости носа и рецидивирующим ростом. Несмотря на значительный прогресс в лечении ХПРС, число пациентов, страдающих данной патологией, увеличивается с каждым годом. Основным методом лечения и предупреждения ХПРС продолжает оставаться хирургическая операция.

Механизмы нейрональной регуляции функций верхних дыхательных путей ранее объяснялись исключительно деятельностью вегетативной нервной системы, но работы последних лет свидетельствуют о значительной роли афферентной нервной системы в организации основных функций слизистой оболочки – барьерной, защитной, секреторной и др.

Существует все больше доказательств, что большой вклад в поддержание симптомов инфекционного, аллергического, вазомоторного ринита, а также роста полипов в полости носа вносят нейропептиды. Взаимодействие с другими медиаторами воспаления, является сложностью для их межвидовой дифференцировки для интерпретации в экспериментах [20].

Полипы полости носа гипотетически провоцируются процессами нейрогенного воспаления, что приводит к ремоделированию тканей полости носа. У 25% пациентов с полипозным риносинуситом в анамнезе имеется бронхиальная астма, а важным фактором в поддержании данного процесса является нейрогенное воспаление. Основным симптомом полипов полости носа является постоянная заложенность носа, снижение (гипосмия) или отсутствие (аносмия) обоняния, с последующим изменением вкуса, но она может варьировать в зависимости от места и размера полипов. Пациенты также часто предъявляют жалобы на водянистые выделения из носа [9].

Участие афферентного звена и вегетативной нервной системы в развитии нейрогенного воспаления определяется тесными структурными связями между элементами нервной и иммунной системы и широкой сетью химических и рецептор-опосредованных взаимодействий между ними. Основными сигнальными молекулами выступают нейромедиаторы, нейропептиды и нейротрофические факторы.

Нейропептиды – это белки, синтезирующиеся в нервных клетках, передающиеся по аксонам в нервные окончания, где они накапливаются и хранятся в везикулах. При стимуляции нервных волокон, нейропептиды освобождаются и воздействуют на специфический рецептор, например на гладкие мышцы, артериальную стенку слизистую оболочку полости носа [20,17].

Вещество P (SP) это нейропептид, который оказывает воздействие на слизистую полости носа в виде гиперсекреции в железах полости носа, в артериоле вызывает вазодилатацию, экстравазацию плазмы; способствует дегрануляции тучных клеток с последующим выделением гистамина. Нейрокинин А (NKA) это сенсорный нейропептид, который вызывает вазодилатацию и отек слизистой полости носа. Пептид генетически

родственный кальцитонину (CGRP) оказывает мощный вазодилататорный эффект в слизистой оболочке полости носа. Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) способствует вазодилатации сосудов в глубоких слоях слизистой оболочки полости носа. Оксид азота (NO) осуществляет межклеточную и внутриклеточную регуляцию, что позволяет NO участвовать в разнообразных физиологических процессах, а также стимулирует вазодилатацию с последующим отеком в респираторном эпителии полости носа.

Нейротрофические факторы, одним из которых является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) вызывающий вазодилатацию и тем самым способствующий уменьшению проходимости дыхательных путей, аналогичными эффектами обладают фактор роста нервов (NGF) и нейротрофин-3 (NF3) [8,20].

Высокая пролиферативная активность полипозно измененной слизистой оболочки носа не является злокачественной, крайне редко вызывает внутричерепные и внутриорбитальные осложнения, но при этом отражается на качестве жизни пациентов, в связи со стойким затруднением носового дыхания, вплоть до полной обструкции носовых ходов, что вызывает нарушения в поддержании гомеостаза в полости носа и околоносовых пазухах. Рост полипов полости носа обусловлен различными патогенными факторами, которые сопровождаются активацией селективных патофизиологических механизмов. Инициировать пролиферативную активность в слизистой оболочке полости носа могут такие факторы как избыточная дегрануляция тучных клеток, нарушение нервно-трофической иннервации, денервация кровеносных и лимфатических сосудов [2,5,19].

Возможным механизмом действия нейротрофинов, является повышение пролиферативной активности при ХПРС, что приводит к торможению апоптоза [14].

Нервно-рефлекторная теория полипозного риносинусита – это одна из немногих теорий, которая рассматривает роль вегетативного дисбаланса в возникновении и течении патологии слизистых оболочек.

При преобладании симпатических импульсов возникают атрофические процессы, при преобладании парасимпатических вазомоторно-полипозные явления.

При обследовании пациентов с помощью передней и задней риноскопии можно диагностировать ХПРС, полипы возникают чаще всего из среднего носового хода и свисают в полость носа [2].

Полипы полости носа требуют обязательной морфологической экспертизы, чтобы исключить злокачественность или иную патологию, например инвертируемую папиллому, антрохоанальные полипы, плоскоклеточные карциномы, эстезионейробластому, гемангиоперицитому, носовые глиомы, юношескую носоглоточную ангиофибром [9, 16].

Полипы полости носа безболезненные к пальпации и редко вызывают носовые кровотечения [21].

Гистологическая картина при ХПРС представлена мерцательным цилиндрическим эпителием с утолщением базальной мембраны, отеком стромы, минимальной васкуляризацией или полным отсутствием сосудов, инфильтрацией плазматическими клетками, фибробластами, эозинофилами. Последние составляют до 85% популяции инфильтатов, остальные клетки преимущественно нейтрофилы.

## Классификация

На основании эндоскопического исследования полости носа некоторые авторы выделяют 4 стадии распространенности полипозного процесса:

I стадия – стойкий диффузный отек слизистой оболочки в среднем носовом ходе;

II стадия – полипы, не выходящие за границы среднего носового хода;

III стадия – полипы, выходящие за границы среднего носового хода и/или полипозные изменения слизистой оболочки на медиальной поверхности средней носовой раковины;

IV стадия – полипы в общем носовом ходе, исходящие из среднего носового хода, средней носовой раковины, а также слизистой оболочки верхней или нижней раковины и перегородки носа [6,7].

Выделяют также: диффузный полипоз который характеризуется поражением всех околоносовых пазух и солитарные полипы (антрохоанальные, сфенохоанальные, этмохоанальные) часто односторонние процессы, когда поражается одна пазуха [3].

Микроскопически полипы классифицируют следующим образом: фиброзно-отечные полипы, фиброзно-железистые, железистые, простые, фиброзно-сосудистые полипы, сочетание различных форм [1,10,12].

Морфологический профиль полипов характеризуется: мерцательным цилиндрическим эпителием, утолщением базальной мембраны, малым количеством или отсутствием сосудов, отеком стромы, инфильтрацией плазматическими клетками и эозинофилами в зависимости от микроскопического типа полипов полости носа [2,4].

## Методы лечения ХПРС

Основа лечения ХПРС включает в себя сочетание хирургических и терапевтических методик, выбор метода происходит индивидуально в зависимости от конкретного клинического случая.

Целью лечения является устранение или значительное уменьшение размера, количества, полипов в полости носа, улучшение дренажа околоносовых пазух, восстановление обоняния, облегчение и восстановление носового дыхания и улучшения качества жизни пациентов [13,15].

Хирургический метод: включает в себя удаление полипов с помощью проволочных петель различных моделей (Brunings, Schmidt, Krause,), а также с помощью конхотома Hartmann, используется и эндоскопический микроинструментарий, микродебрайдеры, эндоскопическая эндоназальная хирургия с применением шейверной техники, высокоэнергетические лазеры и в редких случаях пересечения Видиева нерва (нерв крыловидного канала).

Консервативный метод: включает в себя топическую интраназальную кортикостероидную терапию, системную глюкокортикостероидную терапию, антигистаминную терапию, иммуномодуляторную терапию.

Местное применение интраназальных топических стероидов в основном в виде спрея, при продолжительном применении и с целью профилактики рецидивов после хирургического лечения, приводит к улучшению состояния у пациентов с ХПРС в особенности в сочетании с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких. Их клиническая эффективность достигается за счет сочетания эффектов. Интраназальные топические стероиды способствуют снижению активности эозинофилов и их инфильтрации слизистой оболочки полости носа приводя к уменьшению макрофагов в верхних дыхательных путях, тем самым подавляя выработку медиаторов воспаления (цитокинов, гистамина) предотвращая их повышенную жизнеспособность и активацию. Интраназальные топические стероиды оказывают влияние на уменьшение размера полипов.

Также в лечении используются системные глюкокортикостероиды, которые оказывают влияние на эозинофилы, уменьшая секрецию цитокинов в слизистой оболочке носа. При этом облегчаются носовые симптомы, такие как чихание, заложенность носа, уменьшается ринорея и улучшается обоняние. Эти средства обычно менее предпочтительны в обширном списке методов и препаратов при лечении ПРС, но применимы у пациентов перед операцией или в тяжелых клинических случаях, особенно при сочетании с бронхиальной астмой или аллергией. Они уменьшают размер полипов до операции, снижая риск интраоперационного кровотечения и тем самым повышая эффективность местной терапии. Системные кортикостероиды должны применяться с

осторожностью, очень тщательно взвешиваться риск и польза у пациентов с сахарным диабетом, гипертонией, психиатрическими расстройствами, остеопорозом, туберкулезом, глаукомой и язвенной болезнью желудка.

Кортикостероиды, как системные, так и интраназальные, являются основой консервативной терапии при полипозном риносинусите.

Антигистаминные препараты – это не препараты первой необходимости при лечении ПРС. Однако, когда у пациента с ХПРС имеется в анамнезе сезонный или круглогодичный аллергический ринит, повышается риск обострения и усугубления симптомов носовой обструкции. Данная группа пациентов должна получать антигистаминные препараты 2 поколения, особенно во время обострения симптомов аллергического ринита, но антигистаминные препараты не влияют на размер или количество полипов полости носа [11,13].

Капсаицин – алкалоид содержащийся в различных видах стручкового перца, представляет собой высокоселективный агонист ванилоидного рецептора с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1). Эффект капсаицина заключается в активации рецепторов, экспрессирующих TRPV1, что приводит к развитию ощущения жжения и обильного слезотечения вследствие высвобождения вазоактивных нейропептидов.

Топическое применение капсаицина в виде аппликации на слизистую оболочку полости носа вызывает истощение нейропептидов в слизистой и дегенерацию немиелинизированных сенсорных волокон. В исследованиях Baudoin с соавторами продемонстрировал значительное снижение объема ХПРС по данным компьютерной томографии после 5 дней лечения интраназального введения капсаицина с увеличением дозы (30-100 ммоль/л), но при введении в полость носа капсаицина появляется ощущение жжения на слизистой оболочке носа, ограничивающее его широкое применение для пациентов [16,18].

Существуют новые разработанные направления по консервативной терапии полипозного риносинусита.

## Новые терапевтические возможности

Методы воздействия на систему нейропептидов заключаются в следующем:

- 1 – ингибирование выделения пептидов,
- 2 – предотвращение высвобождения нейропептидов,

3 – подавление активности циркулирующих в тканях нейротрофических и нейропептидных молекул.

4 – выявление антагонистов на уровне рецепторов,

5 – модулирование энзимов по разрушению пептидов.

Известные физиологические и патологические процессы, происходящие в слизистой оболочке носа, являются сложным механизмом взаимодействия с основными группами воспалительных агентов (гистамин, кинины, лейкотриены и нейропептиды). Имеются данные о том, что нейропептиды являются важными факторами во всех функциях полости носа. Они оказывают действие на слизистую оболочку полости носа по расширению сосудов, по увеличению железистой секреции, мукоцилиарной активности, гуморального и клеточного иммунитета.

## Список литературы

1. Завадский А.В., Завадский Н.В. Цитология полипоза носа и ее отношение к патогенезу заболевания. *Вестник ушных, носовых и горловых болезней* 2011; (1): 8-17.
2. Лепейко Ю.Б., Невзорова В.А., Гилицанов Е.А., Дюйзен И.В., Павлуш Д.Г. Изменение активности нейрокининовой системы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей крыс при моделировании хронического табакокурения. *Сибирский научный медицинский журнал* 2015; 35 (1): 19-27.
3. Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения. М.: Практическая медицина, 2014. 64 с.
4. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Анализ современных представлений об этиопатогенезе полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология* 2016; (6): 95-102.
5. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Морфологическая организация и клеточный профиль в полипозной ткани полости носа. 5-я межвузовская научно-практическая конференция молодых учёных (Тверь, 23 ноября 2017 г.). Тверь, 2017. С. 333-334.
6. Солдатов И.Б., Храппо Н.С., Щербаков В.А. Вариант классификации полипозного синусита. *Российская ринология* 1997; (2): 16.
7. Bateman Neil D., Fahy Colm. Nasal polyps: Still more questions than answers. *The Journal of Laryngology & Otology* 2003; (1): 1-9.
8. Baudoin T., Kalogjera L., Hat J.I. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000; 120 (2): 307-11.
9. Drake-Lee A.B. Nasal polyps. *Hospital Med.* 2004; 65: 264-267.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. Pocket Guide EPOS European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar; (23): 1-298.
11. Jonathan R. N., Kim W. Ah-See. A review of nasal polyposis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(2): 507-512.

12. Malekzadeh Sonya, McGuire John F. The New Histologic Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; (3): 221-226.
13. Mygind N., Dahl R., Bachert C. Nasal polyposis, eosinophils dominated inflammation and allergy. *Thorax* 2000; 55(2): 79-83.
14. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J., Lommatzsch M., Schmidt S., Krug N., et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003; 198: 67-455.
15. Nockher W. A., Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: From neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 583-589
16. Peth G., Braun A., Meents N., Kerzel S., Quarcoo D., Raap U., et al. Augmentation of allergic early-phase reaction by nerve growth factor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 818-26.
17. Swoboda S., Thulesius H.L., Jessen M. Paradoxical increase in nasal airway resistance after topical nasal decongestion – does it really exist? A retro- and prospective study. *Clin Otolaryngology* 2016; 41(6): 689-693.
18. Vento S.L., Ertama L.O., Hytonen M.L., Wolff C.H., Malmberg C.H. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 209-14.
19. Vergnolle N., Denadai-Souza A., Martin L., Vieira de Paula M.A., Werneck de Avellar M.C., Muscará M.N., Cenac N. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonic-induced neurogenic inflammation. *Br. J Pharmacol.* 2010; (5): 1161-1173.
20. Woodhead C.J. Neuropeptides in nasal mucosa. *Clin. Otolaryngol.* 1994; 19: 277-286.
21. Zhang P.J., Weber R., Liang H.-H., Pasha T.L., LiVolsi V.A. Growth Factors and Receptors in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma and Nasal Polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (11): 1480-1484.

## Chronic polyposis rhinosinusitis: etiopathogenetic mechanisms of its occurrence

**Pavlush D. G.<sup>1</sup>**

*Postgraduate, Central Research Laboratory, Assistant, Chair for Histology, Embryology and Cytology*

**Pavlush E. N.<sup>3</sup>**

*Therapist*

**Matveeva N. U.<sup>1</sup>**

*Doctor of Medicine, Head, Chair for Histology, Embryology and Cytology*

**Kalinichenko S. G.<sup>1</sup>**

*Doctor of Medicine, Professor, Chair for Histology, Embryology and Cytology*

**Dyuzen I. V.<sup>2</sup>**

*Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher*

*1 – Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

*2 – National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia.*

*3 – Primary Regional Clinical Hospital №1, Vladivostok, Russia*

**Corresponding Author:** Pavlush Dmitry Georgievich; **e-mail:** pavlush.dmitrij@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

In the present review, the main etiopathogenetic mechanisms of the development of chronic polypous rhinosinusitis (HPRS) are considered. The interrelationship of some neurotrophic factors and sensory neuropeptides capable of causing neurogenic inflammation is established. As a result, the amount and volume of the polypositively altered mucosa of the nasal cavity and upper respiratory tract is increased. The article gives a general idea of HPRS, its etiology, pathogenesis and the supporting factors. Data on ways of and methods of treatment of HPRS are also given.

**Keywords:** chronic polypous rhinosinusitis (HPRS), neurotransmitters, sensory neuropeptides, neurotrophic factors, Vidic nerve

### References

1. Zavadskij A.V., Zavadskij N.V. Citologija polipoza nosa i ee otnoshenie k patogenezu zabolevanija [Cytology of the polyposis of the nose and its relation to the pathogenesis of the disease]. *Vestnik ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej [Bulletin of the ear, nose and throat diseases]* 2011; (1): 8-17. (In Russ.)
2. Lepejko Ju.B., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A., Djujzen I.V., Pavlush D.G. Izmenenie aktivnosti nejrokininovoju sistemy v slizistoj obolochke verhnih dyhatel'nyh putej krysz pri modelirovanii hronicheskogo tabakokurenija [Change in the activity of the neurokinin system in the mucous membrane of the upper respiratory tract of rats during the modeling of chronic smoking]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]* 2015; 35 (1): 19-27. (In Russ.)
3. Lopatin A.S., Gamov V.P. Ostryj i hronicheskij rinosinusit: jetiologija, patogenez, klinika, diagnostika i principy lechenija [Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment principles]. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2014. (In Russ.)
4. Pavlush D.G., Djujzen I.V. Analiz sovremennyh predstavlenij ob etiopatogeneze polipoznogo rinosinusita [Analysis of modern ideas about the etiopathogenesis of polypous rhinosinusitis]. *Rossijskaja otorinolaringologija [Russian Otorhinolaryngology]* 2016; (6): 95-102. (In Russ.)
5. Pavlush D.G., Djujzen I.V. Morfologicheskaja organizacija i kletochnyj profil v polipoznoj tkani polosti nosa. 5-ja mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskaj konferencii molodyh uchjonyh (Tver', 23 nojabrja 2017 g.) [Morphological organization and cellular profile in the polypous tissue of the nasal cavity. 5-th Inter-University Scientific and Practical Conference of Young Scientists (Tver, November 23, 2017)]. Tver, 2017. p. 333-334. (In Russ.)
6. Soldatov I.B., Hrappo N.S., Shherbakov V.A. Variant klassifikacii polipoznogo sinusita [Optional classification of polyposis sinusitis]. *Rossijskaja rinologija [Russian rhinology]* 1997. (2): 16. (In Russ.)
7. Bateman Neil D., Fahy Colm. Nasal polyps: Still more questions than answers. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 2003; (1): 1-9.
8. Baudoin T., Kalogjera L., Hat J.I. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000; 120 (2): 307-11.
9. Drake-Lee A.B. Nasal polyps. *Hospital Med.* 2004; 65: 264-267.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. Pocket Guide EPOS European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar; (23): 1-298.
11. Jonathan R. N., Kim W. Ah-See. A review of nasal polyposis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(2): 507-512.

12. Malekzadeh Sonya, McGuire John F. The New Histologic Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; (3): 221-226.
13. Mygind N., Dahl R., Bachert C. Nasal polyposis, eosinophils dominated inflammation and allergy. *Thorax* 2000; 55(2): 79-83.
14. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J., Lommatzsch M., Schmidt S., Krug N., et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003; 198: 67-455.
15. Nockher W. A., Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: From neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 583-589
16. Peth G., Braun A., Meents N., Kerzel S., Quarcoo D., Raap U., et al. Augmentation of allergic early-phase reaction by nerve growth factor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 818-26.
17. Swoboda S., Thulesius H.L., Jessen M. Paradoxical increase in nasal airway resistance after topical nasal decongestion – does it really exist? A retro- and prospective study. *Clin Otolaryngology* 2016; 41(6): 689-693.
18. Vento S.L., Ertama L.O., Hytonen M.L., Wolff C.H., Malmberg C.H. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 209-14.
19. Vergnolle N., Denadai-Souza A., Martin L., Vieira de Paula M.A., Werneck de Avellar M.C., Muscará M.N., Cenac N. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonicity-induced neurogenic inflammation. *Br. J Pharmacol.* 2010; (5): 1161-1173.
20. Woodhead C.J. Neuropeptides in nasal mucosa. *Clin. Otolaryngol.* 1994; 19: 277-286.
21. Zhang P.J., Weber R., Liang H.-H., Pasha T.L., LiVolsi V.A. Growth Factors and Receptors in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma and Nasal Polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (11): 1480-1484.

# Миграция водителя ритма и суправентрикулярные эктопические ритмы у подростков – электрокардиографические варианты, распространенность и их клиническое значение

**Козьмин-Соколов Н. Б.**

*к.м.н., преподаватель, отделение дополнительного образования*

*СПб ГБПОУ «Медицинский колледж №2» 198205, г. Санкт-Петербург, ул. Чекистов, д.18.*

**Автор для корреспонденции:** Козьмин-Соколов Николай Борисович; **e-mail:** [super.kit62@yandex.ru](mailto:super.kit62@yandex.ru)  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

Представлены результаты изучения распространенности миграции водителя ритма (МВР) и эктопических суправентрикулярных ритмов у подростков на основании популяционного клинико-электрокардиографического обследования 1242 подростков 14-18 лет. Обоснована целесообразность выделения и приведены ЭКГ критерии двух групп эктопических предсердных аритмий – аритмий, связанных с проявлением активности нижнепредсердных центров автоматизма (НПЦА) и аритмий, связанных с проявлением активности среднепредсердных центров автоматизма (СПЦА). Аритмии, связанные с проявлением активности СПЦА (МВР до средних отделов предсердий, среднепредсердный ритм), обнаружены у 26,4% подростков и не были связаны с какими-либо заболеваниями. Аритмии, связанные с проявлением активности НПЦА (МВР до нижних отделов предсердий, нижнепредсердный ритм и комплексы), обнаружены лишь у 12 подростков (0,97%) – 5 из них признаны здоровыми, у одного подростка диагностирован миокардит легкого течения, у остальных 6 органических заболеваний сердечно-сосудистой системы выявлено не было, но обнаружены хронический тонзиллит или другие сопутствующие заболевания. Выскальзывающие комплексы из атриовентрикулярного соединения выявлены у 1 подростка, активно занимающегося спортом. Рекомендуется при анализе ЭКГ подростков расценивать аритмии, связанные с проявлением активности СПЦА, как вариант нормы; аритмии, связанные с проявлением НПЦА как «пограничные» состояния, требующие дополнительного обследования.

**Ключевые слова:** миграция водителя ритма, предсердные эктопические ритмы, подростковая электрокардиограмма.

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-79-93

Миграция водителя ритма (МВР) по предсердиям является хорошо известным феноменом, заключающимся в варьировании формы зубца Р, преимущественно в отведениях от конечностей, которая, в свою очередь, обусловлена изменениями в локализации водителя ритма сердца. По механизму возникновения с МВР близко связаны выскальзывающие (эктопические, или гетеротопные) комплексы и ритмы из нижних отделов правого предсердия, атриовентрикулярного (АВ) соединения, а также редко наблюдаемые эктопические ритмы из левого предсердия. Наряду с этими центрами автоматизма в предсердиях, очевидно, существуют среднепредсердные центры автоматизма (СПЦА), локализованные в средних отделах правого предсердия [3,9,19],

которые, вероятно, не играют существенной резервной роли, так как при развитии заболевания сердца они наряду с синусовым узлом будут вовлечены в патологический процесс, а при развитии полной АВ блокады проявление их активности будет лишено смысла. Однако, термин «среднепредсердный ритм» (СПР) является не очень распространенным в кардиологии, что, вероятно, связано с отсутствием четких электрокардиографических критериев, позволяющих отличить его от синусового ритма. С другой стороны, строение проводящей системы, локализованной в предсердиях, в настоящее время является не до конца решенным вопросом. Согласно наиболее распространенному мнению [6,18], распространение импульса от синусового к АВ узлу осуществляется по специализированным межузловым трактам. В то же время в некоторых гистологических исследованиях [1,21] указывается, что в предсердиях, кроме синусового и АВ узлов, локализованных соответственно в верхней части и так называемом «полу» правого предсердия, вообще отсутствуют клетки, которые можно отнести к проводящей системе – распространение импульса от синусового узла к АВ соединению происходит по сократительному миокарду, а нижнепредсердный ритм (НПР) или ритм коронарного синуса на самом деле происходит из АВ соединения. Однако, некоторые исследователи считают, что клетки многих областей сердца в норме способны спонтанно генерировать импульсы. Эти области включают синусовый узел, специализированные волокна предсердий, коронарный синус, АВ соединение и клапаны, а также специализированную проводящую систему желудочков; при заболеваниях сердца возникновение импульса может наблюдаться практически везде, даже в рабочем миокарде предсердий и желудочков [2]. Так или иначе, понятия «МВР» и «выскальзывающие суправентрикулярные ритмы» прочно вошли в клиническую кардиологию. Такие аритмии принято считать относительно доброкачественными состояниями, не требующими специального антиаритмического лечения, однако их распространенность и клиническая значимость, в том числе у подростков, не изучены.

## Цель исследования

Цель настоящей работы – оценить распространенность и клиническое значение МВР и выскальзывающих суправентрикулярных ритмов у подростков.

## Материалы и методы

Нами проведено эпидемиологическое клинико-электрокардиографическое обследование 1242 подростков в возрасте 13,5-18,5 лет г. Санкт-Петербурга (597 юношей и 645 девушек). Все подростки являлись учащимися школ, средних и высших учебных заведений различных районов города, причем медицинский отбор в учебные заведения, где проводилось обследование, был минимальным, что, по нашему мнению, делает обследованную выборку репрезентативной. Обследование включало регистрацию ЭКГ в

12 общепринятых отведениях (регистрировалось около 100 сердечных комплексов), измерение роста и веса, клинический осмотр, при необходимости выполнялись лабораторные исследования, эхокардиография, проба с физической нагрузкой. В связи с тем, что существует распространенное мнение, что МВР и выскальзывающие комплексы могут быть связаны с вегетососудистой (нейроциркуляторной) дистонией (ВСД) и для стандартизации диагноза, всем подросткам проводился опрос по специально разработанной анкете на наличие характерных для ВСД жалоб (раздражительности, плохого сна, кардиалгий, головных болей и т.п.). Диагноз ВСД устанавливался при наличии соответствующих субъективных ощущений, но при отсутствии объективных симптомов, указывающих на органическое поражение внутренних органов.

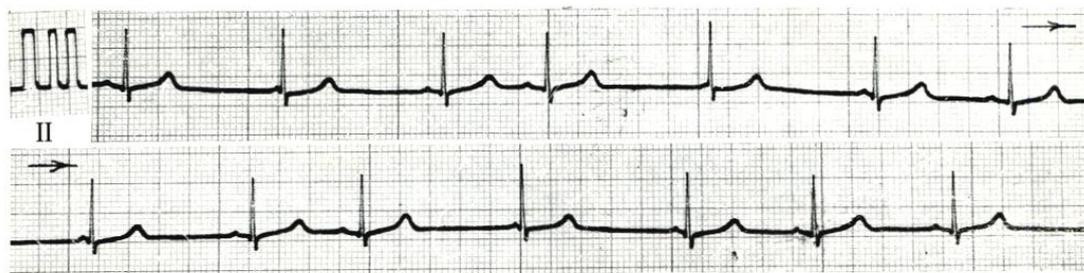
## Результаты и их обсуждение

Выскальзывающие комплексы из АВ соединения, сочетающиеся с явлениями АВ диссоциации (рис. 1), были обнаружены у 1 юноши, активно занимающимся спортом – спортивной акробатикой (кандидат в мастера спорта). Данный вид аритмии диагностировался по отсутствию предшествующего и связанного с комплексом QRS зубца Р. Подросток тренировался 4-5 раз в неделю, длительность тренировок составляла около 3 часов. Каких-либо жалоб на состояние здоровья данный юноша не предъявлял, патологических отклонений при объективном исследовании выявлено не было. Согласно рекомендациям по оценке ЭКГ спортсменов, предложенным американскими и европейскими кардиологами [15], такое нарушение ритма следует рассматривать как вариант нормы у спортсменов. В то же время в отечественной спортивной кардиологии сложилось мнение, что данный вид аритмии следует расценивать как проявление миокардиодистрофии вследствие физического перенапряжения [4,12]. Это в основном связано с тем, что этот вид аритмии редко наблюдается среди спортсменов. Мы также придерживаемся данной точки зрения. Кроме того, у данного подростка интервалы выскальзывания узловых комплексов составили 1,04-1,08 с, что соответствует частоте узлового ритма 56-58 уд/мин., и, следовательно, такие комплексы необходимо рассматривать как ускоренные [9]. В связи с этим наличие такой аритмии у данного юноши было расценено как проявление миокардиодистрофии 1 степени. Юноше было рекомендовано изменить характер тренировок – временно ограничить интенсивность физических нагрузок, увеличить период разминки и заключительный этап тренировок. Подросток выполнил данные рекомендации. Через 2 недели на ЭКГ зарегистрирована синусовая аритмия, выскальзывающие узловые комплексы не регистрировались.

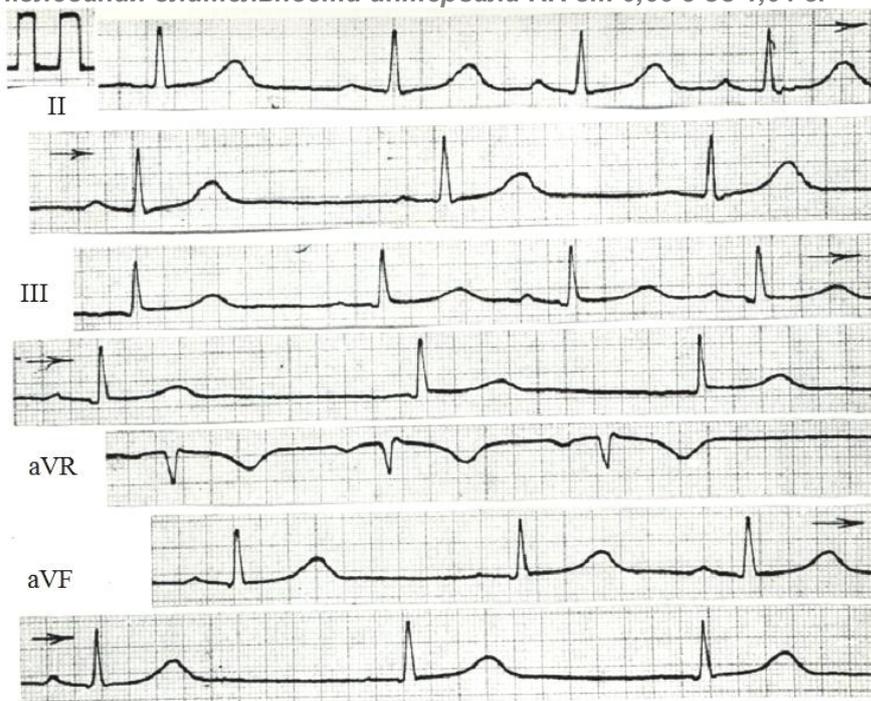
Определенные сложности вызвала электрокардиографическая оценка изменений сердечного ритма, связанных с проявлением активности предсердных центров автоматизма. В большинстве руководств по ЭКГ за критерии МВР обычно принимают постепенное изменение полярности зубца Р в отведении II (и соответственно III, aVF) от положительного до отрицательного. Действительно, при смещении водителя ритма от

синусового узла к нижнепредсердным центрам автоматизма (НПЦА), импульсы, генерируемые НПЦА, будут вызывать возбуждение предсердий ретроградно, что закономерно приведет к появлению отрицательных зубцов Р. Нижнепредсердные ритмы и комплексы также будут характеризоваться отрицательными зубцами Р в отведениях II, III, aVF. В то же время при анализе ЭКГ, зарегистрированных в ходе популяционного исследования, у определенной части подростков наблюдалось изменение зубца Р в отведении II от положительного до изоэлектрического и соответственно менялась конфигурация зубца Р в отведениях III, aVF от положительного до слабоотрицательного (рис. 2).

*Рис. 1. ЭКГ юноши М., 14 лет; непрерывная запись (на этом и остальных рисунках непрерывная запись отмечена горизонтальной стрелкой); II отведение, скорость записи 25 мм/с. Выскальзывающие комплексы из АВ соединения (2, 5, 6, 8, 11, 12 комплексы) с интервалом выскальзывания 1,04-1,08 с (соответствуют ЧСС 56-58 уд/мин.). В 1, 3, 4, 7, 9, 10, 13 и 14 комплексах отмечается нормальное АВ проведение, ЧСС в этих случаях составляет 60-88 уд/мин.*

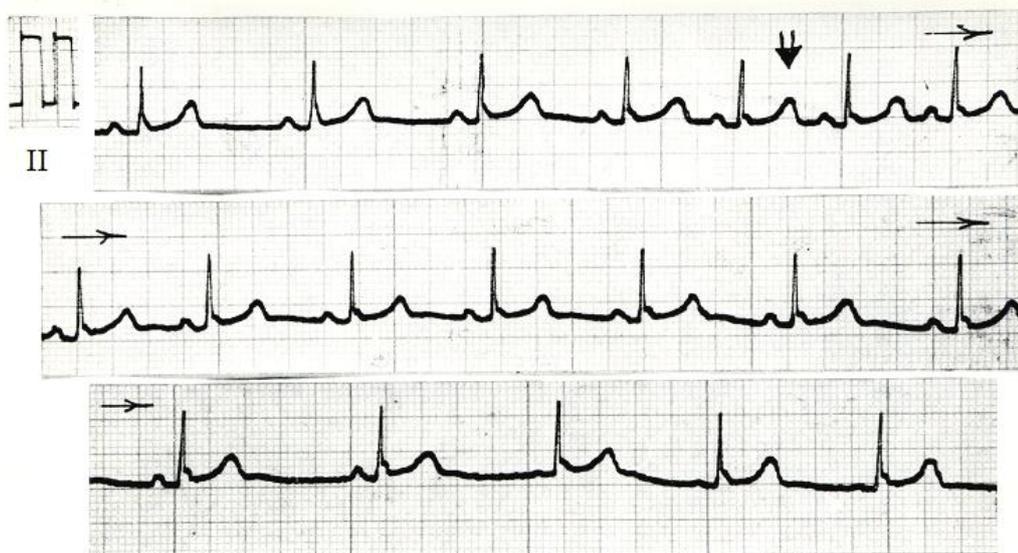


*Рис. 2. ЭКГ юноши Д., 15 лет, скорость записи 50 мм/с. МВР между синусовым узлом и СПЦА: изменение формы зубца Р – от положительного до сглаженного в отведении II, от положительного до изоэлектрического в отведении aVF, от положительного до слабоотрицательного в отведении III; выраженная нерегулярность сердечных сокращений – колебания длительности интервала RR от 0,66 с до 1,04 с.*



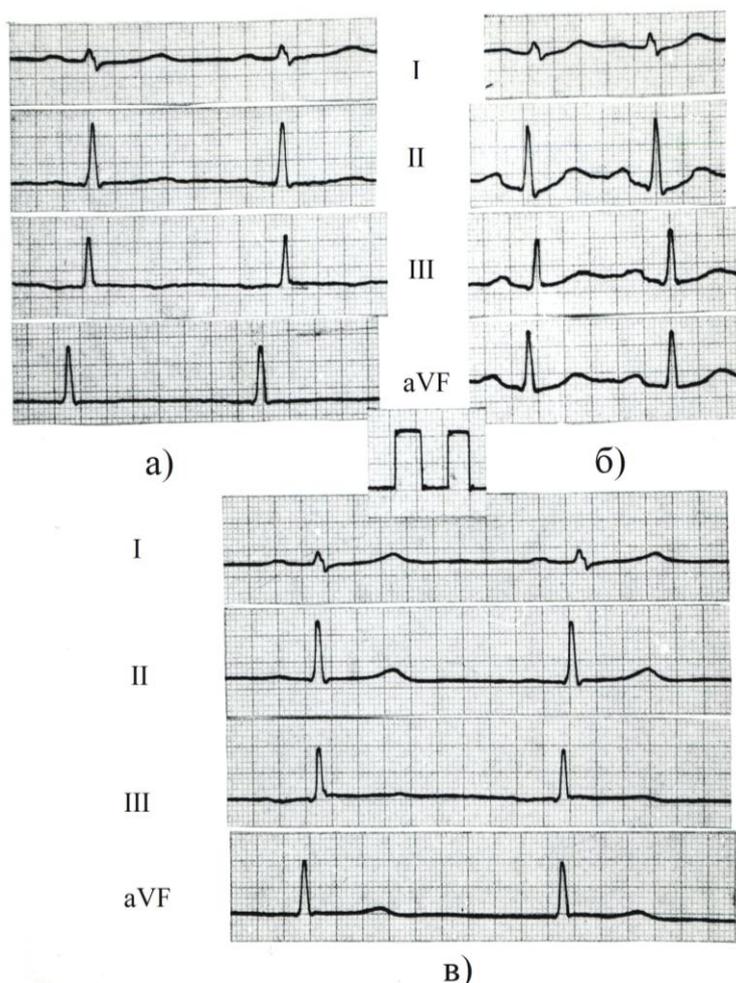
Такое изменение зубца Р иногда рассматривается как МВР [10], иногда как вариант синусовой аритмии [16,20]. В последнем случае изменение морфологии зубца Р обычно не объясняется или связывается с позиционными изменениями или вариабельностью проведения импульса по предсердиям при дыхании. Действительно, изменение амплитуды и формы зубцов при обычной записи ЭКГ хорошо известно и нередко наблюдается у здоровых подростков [7], оно возникает вследствие изменения положения сердца в грудной клетке при дыхании и касается в первую очередь зубцов комплекса QRS. Однако столь отчетливое изменение зубца Р при ритме, исходящим из синусового узла, сложно объяснимо только вышеуказанными причинами без привлечения понятия о СПЦА. Очевидно, что при синусовой аритмии возможно незначительное изменение формы зубца Р, обусловленное изменением положения сердца в грудной клетке при дыхании или вариабельностью проведения импульса от синусового узла к АВ соединению. Однако, изменения зубца Р в виде его уплощения нередко появляется и при задержке дыхания (рис. 3).

*Рис. 3. ЭКГ в отведении II девушки А., 15 лет, скорость записи 25 мм/с. Комплексы 1-4 зарегистрированы при спокойном дыхании – синусовая аритмия с колебаниями длительности интервала RR от 0,8 с до 0,98 с (зубец Р не меняется). Комплексы 5-8 зарегистрированы в момент вдоха (отмечен вертикальной стрелкой). Комплексы 9-19 зарегистрированы при задержке дыхания на высоте вдоха, из них комплексы 9-16 синусового происхождения (зубец Р не меняется и остается идентичным в сравнении с зубцом Р при спокойном дыхании и в момент вдоха); комплексы 17-19 – среднепредсердные – зубец Р уплощен.*



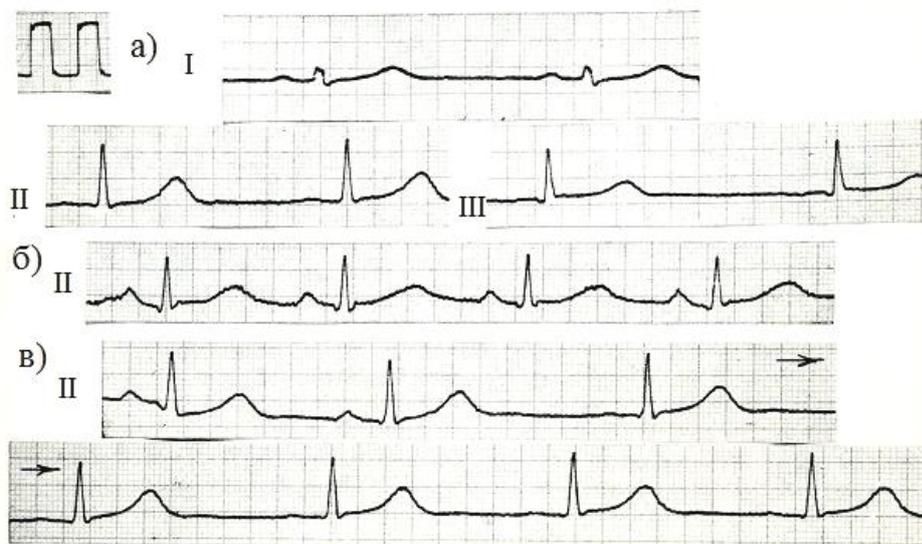
Более подробное обследование подростков, у которых выявлялись уплощенные зубцы Р на ЭКГ покоя (точнее – при условии, что  $\angle \alpha$  зубца Р колеблется от  $30^\circ$  до  $-30^\circ$ ) позволило подтвердить предположение, что фактически у них регистрируется СПР, хотя по формальным признакам такой ритм традиционно расценивается как синусовый.

Рис. 4. ЭКГ юноши Л., 16 лет – до (а), непосредственно после (б) и через 6 мин. после физической нагрузки (в). Скорость записи 50 мм/с. Объяснение в тексте.



На рис. 4 приведены ЭКГ здорового подростка до и после физической нагрузки (мощность нагрузки 75 Вт, длительность 3 мин). Для исключения влияния положения тела ЭКГ регистрировались в положении лежа. На исходной ЭКГ (а) – СПР  $\angle \alpha$  зубца Р  $10^\circ$ : сглаженные Р в отведениях II, aVF; слабоотрицательные Р в отведении III; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 81 уд/мин. На ЭКГ (б), снятой непосредственно после физической нагрузки – синусовый ритм –  $\angle \alpha$  зубца Р  $70^\circ$ : положительные Р в отведениях II, III, aVF; ЧСС – 120 уд/мин. На ЭКГ (в), зарегистрированной через 6 мин. после нагрузки – СПР, аналогичный зарегистрированному до нагрузки, ЧСС – 65 уд/мин. На рис. 5 представлены ЭКГ, зарегистрированные в ходе проведения клиноортостатической пробы также у здорового подростка. На исходной ЭКГ, снятой в положении лежа (а) зарегистрирован СПР –  $\angle \alpha$  зубца Р  $25^\circ$ ; ЧСС – 66 уд/мин. В положении стоя (б) – отчетливое увеличение амплитуды зубца Р, очевидно, обусловленное переходом на синусовый ритм с ЧСС 88 уд/мин. На ЭКГ, снятой после возвращения в горизонтальное положение (в) – первые 2 комплекса синусового происхождения (зубцы Р большой амплитуды), 4, 5, 6, 7 и 8 комплексы – среднепредсердные (зубцы Р уплощены и соответствуют зубцам Р на исходной ЭКГ).

Рис. 5. ЭКГ юноши В., 16 лет, при проведении клиноортостатической пробы: а) в положении лежа; б) в положении стоя; в) после возвращения в горизонтальное положение; скорость записи 50 мм/с. Объяснение в тексте.



Необходимо признать, что увеличение амплитуды зубца Р в данных случаях может быть объяснено повышением тонуса симпатической нервной системы, что закономерно наблюдается при физической нагрузке или переходе в вертикальное положение, однако повышенный тонус симпатической системы сам по себе не способен вызвать существенное (на  $60^\circ$ ) изменение положения суммарного вектора деполяризации предсердий. В то же время этот факт легко объясним, используя понятие СПР – при ритме, исходящим из средних отделов правого предсердия деполяризация верхних и частично средних отделов предсердий будет осуществляться ретроградно, что приведет к отклонению суммарного вектора деполяризации предсердий вверх и влево. Для подтверждения этого положения 16 подросткам, у которых на ЭКГ покоя  $\angle \alpha$  зубца Р был более  $30^\circ$ , были проведены пробы с физической нагрузкой. На ЭКГ, снятых после нагрузки, отмечалось незначительное увеличение зубца Р и иногда незначительное увеличение  $\angle \alpha$  зубца Р, не превышающее  $20^\circ$ , что указывает на единственный водитель ритма – синусовый узел. Напротив, при проведении проб с физической нагрузкой подросткам, у которых на исходной ЭКГ  $\angle \alpha$  зубца Р был менее  $30^\circ$  (обследовано 28 человек) наблюдалось резкое отклонение суммарного вектора деполяризации предсердий вправо (более чем на  $30^\circ$ ) на более или менее длительный период времени.

В связи с вышеизложенным у подростков были выделены следующие виды предсердных гетеротопных аритмий.

1. МВР между синусовым узлом и НПЦА (между синусовым узлом и нижними отделами предсердий) – диагностировалась при обнаружении на ЭКГ изменения полярности зубца Р в отведении II (и соответственно в отведениях III, aVF) от положительного до отрицательного.

2. Нижнепредсердные ритмы и комплексы – диагностировались при наличии отрицательного зубца Р в отведениях II (и соответственно в отведениях III, aVF) перед комплексом QRS,  $\angle \alpha$  зубца Р при таком ритме соответственно был менее  $-30^\circ$ , но более  $-90^\circ$ .

3. МВР между синусовым узлом и СПЦА (между синусовым узлом и средними отделами предсердий) – диагностировалась при изменении формы зубца Р в отведении III от положительного до (слабо)отрицательного; соответственно в отведении II амплитуда зубца Р также менялась – от положительного до сглаженного или изоэлектрического, в отведении aVF – до изоэлектрического или слабоотрицательного.

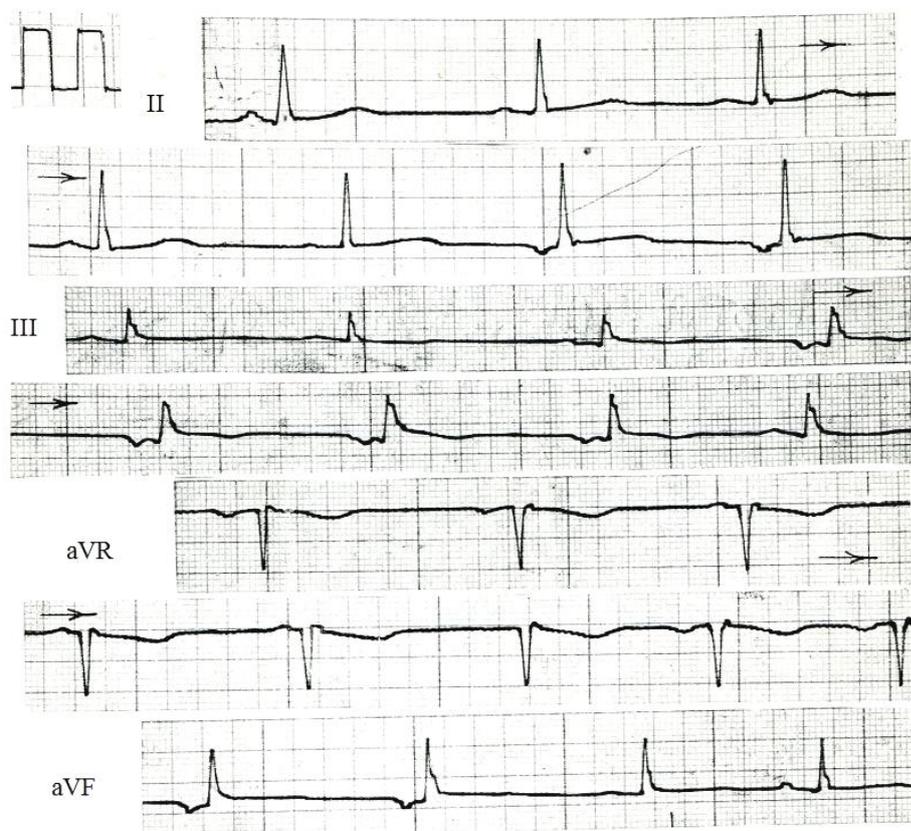
4. СПР – диагностировался, если  $\angle \alpha$  зубца Р был менее  $30^\circ$ , но  $\geq -30^\circ$ . Это проявлялось в наличии отрицательных зубцов Р в отведении III, сглаженных Р в отведении II, сглаженных или слабоотрицательных Р в отведении aVF.

Первые 2 вида аритмий можно объединить в группу аритмий, связанных с проявлением активности НПЦА, вторые 2 вида – в группу аритмий, связанных с проявлением активности СПЦА. Изменений зубца Р в грудных отведениях при аритмиях, связанных с проявлением активности СПЦА, не наблюдается; при аритмиях, связанных с проявлением активности НПЦА, изменения зубца Р в грудных отведениях носят непостоянный и невыраженный характер – возможно появление слабоотрицательных зубцов Р в отведениях V4 – V6 или во всех грудных отведениях. Левопредсердных ритмов в нашем исследовании выявлено не было.

Аритмии, связанные с проявлением активности НПЦА были обнаружены у 12 человек среди всех обследованных подростков (0,97%). У 1 юноши была обнаружена МВР между синусовым узлом и НПЦА (рис. 6). Подросток предъявлял жалобы на кардиалгии, иногда чувство «нехватки воздуха». Для уточнения диагноза был госпитализирован в Детскую городскую клиническую больницу №5, где был диагностирован инфекционно-аллергический миокардит легкого течения, хронический тонзиллит.

У 4 подростков был зарегистрирован постоянный НПР, у 3 – эпизоды НПР на фоне синусового или СПР, у 3 – единичные выскальзывающие комплексы из нижних отделов правого предсердия. Частота НПР в описываемых случаях составила 59-98 уд/мин. Никто из этих подростков не предъявлял жалобы на состояние здоровья, и у них не было выявлено органического поражения сердца; никто из них активно не занимался спортом. 5 из этих подростков признаны здоровыми, данные подростки не курили. У остальных 5 выявлены сопутствующие заболевания, которые потенциально могли бы сказаться на состоянии сердечно-сосудистой системы: хронический тонзиллит, ожирение, пограничный уровень артериального давления или их сочетания; двое из них также курили. ВСД не была выявлена в рассматриваемой группе подростков.

Рис. 6. ЭКГ юноши В., 15 лет; скорость записи 50 мм/с. МВР между синусовым узлом и НПЦА: изменение формы и полярности зубца Р в отведениях II, III, aVR, aVF; изменение длительности интервала RR от 0,58 до 0,84 с. Средняя ЧСС – 80 уд/мин.

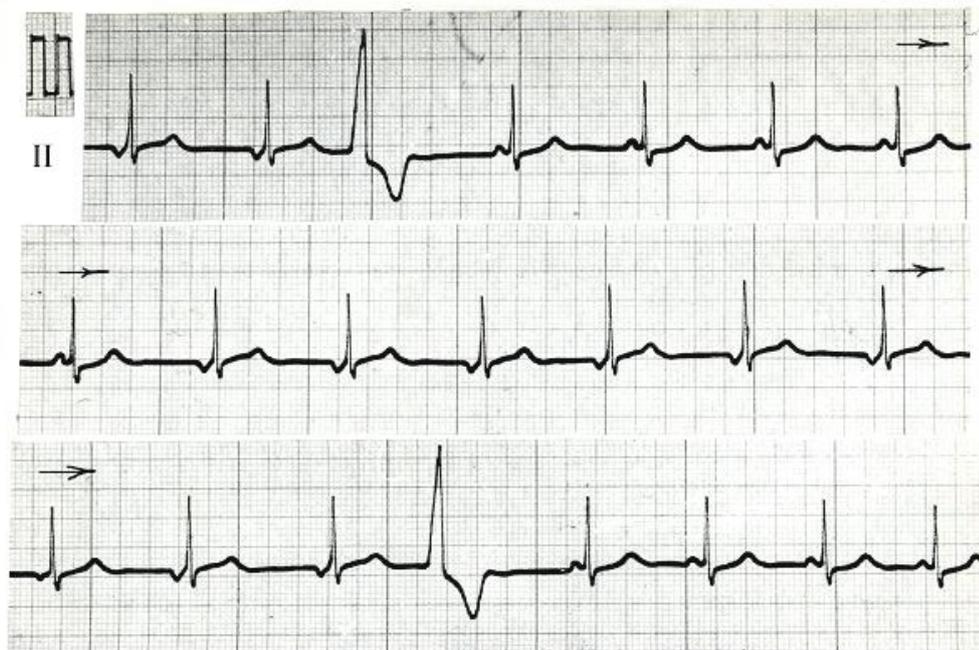


В процентном соотношении количество здоровых и некурящих подростков с НПР и выскальзывающими нижнепредсердными комплексами оказалась несколько ниже, чем в обследованной общей популяции (соответственно 50,0% и 71,9%), однако различия оказались статистически недостоверными ( $\chi^2 - 3,84$ ;  $p = 0,12$  [11]).

Помимо описанных случаев у 1 юноши 18 лет выявлены эпизоды НПР в сочетании с желудочковыми экстрасистолами (рис. 7). Можно предположить, что источник рассматриваемого ритма с инвертированными зубцами Р перед комплексами QRS в данном случае, вероятно, локализуется в АВ соединении, а не в нижних отделах правого предсердия. Действительно, восстановление синусового ритма у данного подростка наблюдалось после желудочковой экстрасистолы, что может быть объяснено тем, что желудочковая экстрасистола, распространяясь на АВ соединение, вызывает временное угнетение узловых центров автоматизма и тем самым способствует проявлению активности синусового узла. Спустя некоторое время активность АВ центров восстанавливается и вновь регистрируется гетеротопный ритм. При первичном осмотре юноша жалоб не предъявлял, явной органической патологии сердечно-сосудистой системы выявлено не было, однако диагностирован хронический тонзиллит. Кроме того,

подросток курил, иногда употреблял спиртные напитки и, возможно, психоактивные вещества. От углубленного обследования и дальнейшего наблюдения отказался.

*Рис. 7. ЭКГ юноши К., 18 лет; II отведение, скорость записи 25 мм/с. НПР с ЧСС 65-71 уд/мин. (1, 2, 9-14, 16, 17 комплексы). Желудочковые экстрасистолы (3 и 18 комплексы), после которых регистрируются эпизоды синусового ритма с ЧСС 68-78 уд/мин. (4-8, 19-22 комплексы). Зубец Р в 15 комплексе сливной.*



Аритмии, связанные с проявлением активности СПЦА, обнаружены существенно чаще – у 26,4% подростков, в том числе у 17,6% подростков регистрировались МВР между синусовым узлом и СПЦА или сочетание синусового и среднепредсердного ритмов (разграничить эти состояния по ЭКГ затруднительно), в 8,8% случаев обнаружен постоянный СПР. Частота обнаружения хронического тонзиллита, ВСД, ожирения, пограничного уровня артериального давления и других сопутствующих заболеваний, а также курения у подростков с аритмиями, связанными с проявлением активности СПЦА, и подростков, у которых на ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм (или синусовая аритмия) существенно не различались. В обследованной популяции изредка были обнаружены органические заболевания сердечно-сосудистой системы – у 4 подростков врожденные пороки сердца (в том числе – у 2 гемодинамически значимые), у 2 – текущий миокардит легкого течения, у 2 – миокардит в анамнезе, подтвержденный медицинской документацией, но без признаков миокардитического кардиосклероза на момент осмотра, у 1 – эффективная радикальная коррекция врожденного порока сердца в возрасте 6 лет. Только у 2 из этих подростков (22,2%) наблюдались аритмии, связанные с проявлением СПЦА, у 1 – описанная выше МВР между синусовым узлом и НПЦА, у остальных регистрировался синусовый ритм.

У 3 подростков после обследования были выявлены пароксизмальные суправентрикулярные аритмии [8]. У всех этих подростков на исходной ЭКГ регистрировался синусовый ритм.

## Заключение

Таким образом, при анализе ЭКГ у подростков целесообразно выделять аритмии, связанные с проявлением СПЦА, и аритмии, связанные с проявлением активности НПЦА. Эти состояния легко различимы по обычной ЭКГ, имеют различную распространенность и диагностическую значимость. Если аритмии, связанные с проявлением активности СПЦА, являются вариантом нормы, то аритмии, связанные с проявлением НПЦА, можно отнести к «пограничным» состояниям – они могут наблюдаться у здоровых подростков, изредка – при органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, иногда – при хроническом тонзиллите и ожирении, что не исключает возможность развития у этих подростков дистрофии миокарда, способствующей появлению данных аритмий. Целесообразность выделения двух групп гетеротопных предсердных аритмий связана также с единым подходом к анализу ЭКГ. Некоторые исследователи сообщают о более значительной распространенности МВР у подростков [10], вероятно, включая в это понятие как МВР между синусовым узлом и СПЦА, так и МВР между синусовым узлом и НПЦА. Следует отметить, что на частоту обнаружения МВР и СПР влияет длительность регистрации ЭКГ в отведениях от конечностей и тщательность расшифровки электрокардиографических пленок. Однако мы прекрасно понимаем, что понятие СПЦА остается в определенной степени умозрительным, т.к. отсутствуют четкие гистологические данные о наличии таких центров, хотя за пределами синусового и АВ узлов в предсердиях были задокументированы и другие области инициации деполяризации предсердий [17]. В то же время исследователи, изучавшие строение проводящей системы сердца, в основном базируются на критериях Ашоффа и Менкеберга (L. Aschoff, 1910; J.G. Monckeberg, 1910), позволяющих гистологически различить сократительные волокна и клетки проводящей системы. Необходимо отметить, что только клетки пучка Гиса и волокна Пуркинье удовлетворяют всем критериям Ашоффа и Менкеберга. Никакая структура внутри предсердий не отвечает всем этим критериям, включая пучок Бахмана, синусовый и АВ узлы (которые являются изолированными тканями). Необходимость уточнения этих постулатов для некоторых гистологов вполне очевидна. Вполне вероятно, что будут предложены новые критерии, основанные на гистомолекулярных методах, которые лучше определяют уникальность специализированных структур проводящей системы сердца [17].

В большинстве англоязычных руководств описанная ЭКГ картина МВР между синусовым узлом и СПЦА рассматривается как синусовая аритмия, являющаяся безусловным вариантом нормы у подростков. Правда, как отмечалось выше, причины существенного варьирования зубца Р (но без появления отрицательных Р в отведении II) не объясняются.

В Миннесотском коде, предназначенном для расшифровки ЭКГ у взрослых при эпидемиологических исследованиях [13], критерии МВР не обозначены, а к суправентрикулярному ритму относят все случаи, когда зубец Р отсутствует или имеется патологический зубец Р – отрицательный или плоский во II, III и aVF отведениях, то есть фактически в единое понятие включены узловый и все эктопические предсердные ритмы. Кроме того, для такого ритма, как указывается в Миннесотском коде, характерно укорочение интервала PQ менее 0,12 с, хотя в клинической электрокардиографии при оценке предсердных ритмов нет жесткого требования к длительности PQ [13].

В кардиологической литературе иногда используется термин «МВР в пределах синусового узла» [5]. Однако, по нашему мнению, этот термин будет тождественен термину «синусовая аритмия», а изменение источника ритма в пределах синусового узла не может объяснить существенное варьирование формы зубца Р при обычной записи ЭКГ и при задержке дыхания. Иногда используется термин МВР по предсердиям [12], однако ЭКГ критерии такого ритма четко не обозначаются. В связи с вышеизложенным, а также в связи с широкой распространенностью и отсутствием клинической значимости СПР и МВР между синусовым узлом и СПЦА, при анализе ЭКГ подростков возможно выделять лишь «суправентрикулярный ритм (комплексы) с предшествующими отрицательными во II отведении зубцами Р» и «миграцию предсердного водителя ритма с появлением отрицательных зубцов Р в отведении II». Такие изменения ритма при популяционном обследовании выявляются редко, они могут встречаться у здоровых подростков, но всегда требуют дополнительного обследования для исключения органических заболеваний сердечно-сосудистой системы или сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению таких аритмий. В то же время использование понятий «СПЦА» и «НПЦА» (и соответствующих аритмий) при расшифровке ЭКГ представляется нам вполне логичным.

Выскальзывающие комплексы и ритмы из АВ соединения – крайне редкая ситуация, наблюдаемая при популяционном обследовании подростков. Такие аритмии всегда нуждаются в клинической интерпретации и динамическом наблюдении за подростком.

## Список литературы

1. Андерсон Р. Х., Йен Хо С., Бекер А. И. Анатомия и гистология проводящей системы. В кн.: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В.Дж. Мандела. Перевод с англ. 1996. Т. 1, гл. 2. URL: <http://www.webmedinfo.ru> (дата обращения: 10.05.2018).
2. Гедсби Д. К., Вит Э. Л. Нормальная и аномальная электрическая активность сердечных клеток. В кн.: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В.Дж. Мандела. Перевод с англ. 1996. Т. 1, гл. 3. URL: <http://www.webmedinfo.ru> (дата обращения: 10.05.2018).
3. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Ялымов А.А. Основные особенности нормальной ЭКГ у детей. 2014. URL: [http://www.remedium.ru/doctor/pediatrics/detail.php?view\\_result=Y&ID=61585](http://www.remedium.ru/doctor/pediatrics/detail.php?view_result=Y&ID=61585) (дата обращения: 10.05.2018).

4. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
5. Кисляк О.А. Нарушения сердечного ритма у подростков без органической патологии сердца. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д. мед. н. М., 1996. 44 с.
6. Клиническая аритмология. Под ред. А.В. Ардашева. М.: ИД «Медпрактика-М», 2009. 1220 с.
7. Козьмин-Соколов Н.Б. Дыхательная альтернация зубцов ЭКГ у подростков. *Педиатрия* 1986; (10): 77-78.
8. Козьмин-Соколов Н.Б. К вопросу о распространенности пароксизмальных аритмий у подростков. *Медицина* 2017; (4): 1-7.
9. Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Аритмии и блокады сердца: атлас электрокардиограмм. Л.: Медицина, 1983. 340 с.
10. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. Под ред. М.А. Школьниковой, И.М.Миклашевич, Л.А.Калинина. М.: 2010. 232 с.
11. Онлайн калькуляторы для расчета статистических критериев. URL: <http://medstatistic.ru> (дата обращения: 10.05.2018).
12. Скуратова Н. А., Беляева Л. М., Проценко Е. Ю. Рекомендации по допуску детей и подростков к занятиям спортом и ведению юных спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы. *Проблемы здоровья и экологии* 2015; 1 (43): 57-62.
13. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Метод. пособие под ред. С.А. Бойцова. М., 2015. 96 с.
14. Anderson R.H., Boyett M.R., Dobrzynski H., Moorman A.F.M. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2013; (6):187-196.
15. Drezner J.A., Fischbach P., Froelicher V., et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med* 2013; (47): 125-136. doi:10.1136/bjsports-2012-092068.
16. ECG rhythms: WAP/MAR/MAT/Sinus arrhythmia. URL: <http://learningecg.blogspot.com>. (дата обращения: 10.05.2018).
17. Iazzo P.A. (principal investigator) Atlas of human cardiac anatomy. University of Minnesota. 2017. URL: <http://www.vhlab.umn.edu/atlas/> (дата обращения: 10.05.2018).
18. James T.N. The connecting pathway between the sinus node and AV node and between the right and left atrium in the human heart. *Am. Heart J.* 1963; 66 (4): 498-508.
19. Maclean W.A. H., Karp R.B., Kouchoukos N.T., James T. N., Waldo A.L. P waves during ectopic atrial rhythms in man. A study utilizing atrial pacing with fixed electrodes. *Circulation* 1975; (52): 426-434.
20. Mann D., Zipes D., Libby P., Bonow R. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10<sup>th</sup> ed. Saunders: 2014. eBook ISBN: 9780323290647
21. Weerd J.H., Christoffels V.M. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development* 2016; (143): 197-210. URL: <http://dev.biologists.org/content/143/2/197>. doi: 10.1242/dev.124883 (дата обращения: 10.05.2018).

## Wandering Atrial Pacemaker and Ectopic Atrial Rhythms in Adolescents – Electrocardiographic Variants, Prevalence and Their Clinical Significance

**Kozmin-Sokolov N. B.**

*PhD, Lecturer, Advanced Training Department*

*St. Petersburg Medical College No. 2*

**Corresponding Author:** Kozmin-Sokolov Nikolay; **e-mail:** [super.kit62@yandex.ru](mailto:super.kit62@yandex.ru)

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

The results of the study of the prevalence of wandering atrial pacemaker (MAP) and ectopic supraventricular rhythms in adolescents based on the population-based clinical and electrocardiographic examination of 1242 adolescents aged 14-18 are presented. In the study, the expediency of the allocation of two groups of ectopic atrial arrhythmias is justified – arrhythmias associated with the manifestation of activity of the lower atrial centers of automatism (LACA) and arrhythmias associated with the manifestation of the activity of medium-atrial centers of automatism (MACA). ECG criteria for these two types of arrhythmias are proposed. Arrhythmias associated with the manifestation of activity of MACA (MAP to the middle divisions of the right atrium, middle atrial rhythm) were found in 26.4% of adolescents and were not associated with any diseases. Arrhythmias associated with the manifestation of the activity of the LACA (MAP to the lower parts of right atrium, lower atrial rhythm and complexes) were detected only in 12 adolescents (0.97%) – 5 of them are deemed healthy; one teenager is diagnosed with mild myocarditis; in the remaining 6 adolescents, no organic diseases of the cardiovascular system were detected, but chronic tonsillitis or other concomitant diseases were detected. Atrioventricular junctional escape complexes were found in 1 teenager actively engaged in sports. It is recommended in the analysis of ECG of adolescents to evaluate arrhythmias associated with the manifestation of activity of MACA, as a variant of the norm; arrhythmias associated with the manifestation of LACA as "borderline" conditions requiring additional examination.

**Keywords:** wandering atrial pacemaker, ectopic atrial rhythms, adolescent electrocardiogram.

### References

1. Anderson R.H., Yen Ho S., Becker A.E. Anatomiya i gistologiya provodyashhej sistemy. V kn.: Aritmii serdca. Mexanizmy, diagnostika, lechenie. Pod red. V.Dzh. Mandela. [Anatomy and histology of the conduction system. In Arrhythmias of the heart. Mechanisms, diagnostics, treatment. Edited by W.J. Mandel]. [Internet]. 1996 [Cited: 10.05.2018]. Available from: <http://www.webmedinfo.ru> (In Russ.)
2. Gadsby D.C., Wit A.L. Normalnaya i anomalnaya elektricheskaya aktivnost serdechnyh kletok. V kn.: Aritmii serdca. Mexanizmy, diagnostika, lechenie. Pod red. V.Dzh. Mandela. [Anatomy and histology of the conduction system. In Arrhythmias of the heart. Mechanisms, diagnostics, treatment. Edited by W.J. Mandel]. [Internet]. 1996. [Cited: 10.05.2018]. Available from: <http://www.webmedinfo.ru> (In Russ.)
3. Zadionchenko V.S., Shexyan G.G., Shhikota A.M., Yalymov A.A. Osnovnye osobennosti normalnoj EKG u detej [The main features of normal ECG in children]. [Internet]. 2014. [Cited: 10.05.2018]. Available from: [http://www.remedium.ru/doctor/pediatrics/detail.php?view\\_result=Y&ID=61585](http://www.remedium.ru/doctor/pediatrics/detail.php?view_result=Y&ID=61585) (In Russ.).
4. Dembo A.G., Zemczovskij E.V. Sportivnaya kardiologiya [Sports cardiology]. Leningrad: Medicina, 1989. (In Russ.).
5. Kislyak O.A. Narusheniya serdechnogo ritma u podrostkov bez organicheskoy patologii serdca [Cardiac arrhythmias in adolescents without organic heart disease]. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d. med. n. [Author's abstract, MD Thesis]. Moscow, 1996. (In Russ.).

6. Klinicheskaya aritmologiya Pod red. A.V. Ardasheva [Clinical arrhythmology. Edited by A.V. Ardashev]. Moscow: ID «Medpraktika-M», 2009. (In Russ.)
7. Kozmin-Sokolov N.B. Dyhatelnaya alternaciya zubczov EKG u podrostkov [Respiratory alternation of ECG waves in adolescents]. *Pediatrics* [Pediatrics] 1986; (10): 77-78. (In Russ.)
8. Kozmin-Sokolov N.B. K voprosu o rasprostranennosti paroksizmalnyh aritmij u podrostkov [On the prevalence of paroxysmal arrhythmias in adolescents]. *Medicina* [Medicine] 2017; (4): 1-7. (In Russ.)
9. Kushakovskij M.S., Zhuravleva N.B. Aritmii i blokady serdca: atlas elektrokardiogramm [Arrhythmias and heart block: an atlas of electrocardiograms]. Leningrad: Medicina, 1983. (In Russ.)
10. Normativnye parametry EKG u detej i podrostkov. Pod red. M.A. Shkolnikovoj, I.M. Miklashevich, L.A. Kalininoj [Normative parameters of ECG in children and adolescents. Edited by M.A. Shkolnikova, I.M. Miklashevich, L.A. Kalinina]. Moscow: 2010. (In Russ.)
11. Onlajn kalkulyatory dlya rascheta statisticheskikh kriteriev [Online calculators for calculating statistical criteria]. [Internet]. [Cited: 10.05.2018]. Available from: <http://medstatistic.ru> (In Russ.)
12. Skuratova N.A., Belyaeva L.M., Procenko E.Yu. Rekomendacii po dopusku detej i podrostkov k zanyatiyam sportom i vedeniyu yunyh sportsmenov s otkloneniyami so storony serdechno-sosudistoj sistemy [Recommendations for admission of children and adolescents to sports and management of young athletes with deviations from the cardiovascular system]. *Problemy zdorovya i ekologii* [Health and environmental problems] 2015; 1 (43): 57-62. (In Russ.)
13. Epidemiologicheskie metody vyjavleniya osnovnyx hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij i faktorov riska pri massovyh obsledovaniyax naseleniya [Epidemiological methods of detection of the main chronic non-infectious diseases and risk factors in mass population surveys]. Metod. posobie pod red. S.A. Bojcov [Methodic guidelines edited by S.A. Bojcov]. Moscow, 2015. (In Russ.)
14. Anderson R.H., Boyett M.R., Dobrzynski H., Moorman A.F.M. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2013; (6):187-196.
15. Drezner J.A., Fischbach P., Froelicher V., et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med* 2013; (47): 125-136. doi:10.1136/bjsports-2012-092068.
16. ECG rhythms: WAP/MAR/MAT/Sinus arrhythmia. [Internet]. [Cited: 10.05.2018]. Available from: <http://learningecg.blogspot.com>
17. Iazzo P.A. (principal investigator) Atlas of human cardiac anatomy. University of Minnesota. [Internet]. 2017. [Cited: 10.05.2018]. Available from: <http://www.vhlab.umn.edu/atlas/>
18. James T.N. The connecting pathway between the sinus node and AV node and between the right and left atrium in the human heart. *Am. Heart J.* 1963; 66 (4): 498-508.
19. Maclean W.A. H., Karp R.B., Kouchoukos N.T., James T. N., Waldo A.L. P waves during ectopic atrial rhythms in man. A study utilizing atrial pacing with fixed electrodes. *Circulation* 1975; (52): 426-434.
20. Mann D., Zipes D., Libby P., Bonow R. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10<sup>th</sup> ed. Saunders: 2014. eBook ISBN: 9780323290647
21. Weerd J.H., Christoffels V.M. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development* [Internet]. 2016 [Cited 10.05.2018]; (143): 197-210. Available from: <http://dev.biologists.org/content/143/2/197>. doi: 10.1242/dev.124883

# Моделирование оксидативного и психоэмоционального стресса у крыс с влиянием производных пиримидина

**Розенфельд И. И.**

*к.м.н., доцент, кафедра патологической физиологии*

**Лобынцева Е. А.**

*студентка, 3 курс, лечебный факультет*

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, 170100, город Тверь, улица Советская, дом 4.*

**Автор для корреспонденции:** Розенфельд Игорь Игоревич; **e-mail:** iiggo@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

В экспериментальном исследовании было использовано 60 особей животных. В зависимости от количества тиамин в рационе животные были разделены на следующие 3 исследовательские группы (по 20 в каждой): контрольная группа I – с нормальным рационом питания; группа II – в рационе питания полностью отсутствовал тиамин, были исключены продукты, содержащие витамин B<sub>1</sub>; группа III – в рационе преобладали продукты, богатые витамином B<sub>1</sub>. Для оценки результатов были использованы искусственное воздействие горячим потоком воздуха с шумом, установка «открытое поле», установка «приподнятый крестообразный лабиринт». В ходе экспериментов установлено, что снижение суточного тиамин негативно сказывается на когнитивных способностях, уменьшается резистентность организма к стрессовому фактору.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, психоэмоциональный стресс, производные пиримидина, тиамин, витамин B<sub>1</sub>

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-94-105

## Введение

Витамины группы В занимают важное место в клинической практике. Они используются в различных областях медицины у разных категорий пациентов, однако наибольшее применение получили в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы, поскольку оказывают метаболическое влияние на аксональный транспорт и процессы миелинизации в периферических нервных волокнах. В наибольшей степени такие свойства из группы присущи трём витаминам: тиамину (B<sub>1</sub>), пиридоксину (B<sub>6</sub>), цианкобаламину (B<sub>12</sub>) [5].

Тиамин (антиневротический витамин; витамин B<sub>1</sub>) – это органическое гетероциклическое соединение, производное пиримидина, представляющее собой водорастворимый витамин. Тиамин участвует в таких важных и необходимых процессах, как дигидрогеназные комплексы цикла Кребса, регуляция активности пентозофосфатного

цикла утилизации углеводов, проведение нервного импульса, обеспечение аксонального транспорта и регенерация нервной ткани, модуляция нервно-мышечной передачи в Н-холинорецепторах, а также регуляция «болевого» активности нерва [1,6].

Проблема недостатка тиамин заключается в пониженном употреблении цельнозерновых культур, а также низкой осведомлённости населения о ценности данного витамина и степени его потери при очистке зерна от зародыша и при тепловой обработке на производстве.

## Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось моделирование избытка и недостатка производных пиримидина, а именно витамина В<sub>1</sub>, и влияние его на оксидативный и психоэмоциональный стресс у крыс, а также проведение аналогии содержания в пище витамина В<sub>1</sub> и стрессоустойчивости взрослого человека.

## Материал и методы исследования

Все эксперименты на лабораторных животных были выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения СССР №755 от 12.08.1977 года, и основываясь на положениях Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 года, дополненной в 1975, 1983, 1989 и 2000 годы.

Исследовательская работа проводилась на базе экспериментальной лаборатории и вивария ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России.

Экспериментальное исследование проводилось на половозрелых белых лабораторных крысах обоего пола.

В опыте использовались животные с массой тела от 150 до 170 грамм.

Животных содержали с изменённым пищевым рационом в период 3-х месяцев, со свободным доступом к воде и пище, при температуре помещения плюс 20-22°C.

Всего было использовано 60 особей животных, которые были разделены на 3 исследовательские группы (по 20 в каждой). Изменение рациона проводилось на основе норм кормления из приказа от 10.03.1966 года № 163 Министерства здравоохранения СССР «О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов» [7].

Группа I являлась контрольной, её суточный рацион был стандартным и не изменялся согласно приказу.

Группа II (группа гиповитаминоза  $V_1$ ) находилась на рационе, в котором отсутствовал витамин  $V_1$ , путём полного исключения таких продуктов, как зерновая смесь, пшеничный хлеб из муки 2 сорта, овсяная крупа. Содержание зелени было уменьшено на 90%.

Группа III (группа гипервитаминоза  $V_1$ ) имела рацион, в котором количество витамина  $V_1$  было увеличено практически в три раза, за счёт увеличения массы таких продуктов, как зерновая смесь, пшеничный хлеб из муки 2 сорта, овсяная крупа, зелень. Кроме того, каждые двое суток в воду этой группы добавлялось по 4 мл 5% раствора хлорида тиамин.

Для оценки результатов работы было проведено 3 эксперимента.

Эксперимент 1 – одновременное воздействие на группу крыс горячим потоком воздуха и шумом. Животных искусственно вводили в стрессовую ситуацию в течение 5 минут. Крысы находились в открытой клетке, и каждая была под контролем испытующего.

Эксперимент 2 – использование установки «открытое поле», которая предназначена для изучения поведения грызунов в новых стрессорных условиях и позволяет оценить следующие регистрируемые параметры: горизонтальная двигательная активность, вертикальная двигательная активность, исследовательская активность в виде обнюхивания отверстий, дефекация, груминг [2,3]. Груминг (от английского «groom» – «чистить лошадь, ухаживать, холить») – это активное поведение животных, направленное на очистку поверхности тела, например умывание, купание. В данном исследовании процедура тестирования включала в себя подготовительный период и непосредственный эксперимент, который длился в среднем по 7 минут для каждой группы, поскольку первые 2-4 минуты теста связаны с такими эмоциональными факторами, как внезапность, необычность и новизна. Каждая из трёх групп последовательно проходила тестирование, причём перед каждым исследованием установку протирали влажной губкой и высушивали.

Эксперимент 3 – использование установки «приподнятый крестообразный лабиринт», которая представляет собой один из популярных тестов для исследования тревожности. Лабиринт приподнят на высоту 1 метра от пола, имеет 4 рукава – 2 открытых и два закрытых, за счёт высоких стенок в качестве укрытия. Тестирование с его использованием основывается на природной тенденции крыс оставаться в укромных местах и необусловленном страхе животных к открытым местам и высоте. Кроме того, для объективизации эксперимента была использована видеосистема. Подвижное крепление видеокамеры и встроенный оптический трансфокатор позволяли работать с несколькими аренами различного типа и размера. Традиционно видеосъёмка животного производилась сверху. В данном тестировании участвовали по 2 крысы из каждой группы,

которые не были задействованы в эксперименте 2. За 24 часа до эксперимента крысы находились в покое, были исключены различные манипуляции над ними. Параметры, регистрируемые в процессе теста: горизонтальная двигательная активность, вертикальная двигательная активность – стойки на задних лапах с опорой на стенку рукава, а также самостоятельные стойки на задних лапах, время пребывания в закрытых рукавах, время пребывания в открытых рукавах [4].

При статистической обработке для корректного определения меры центральной тенденции и рассеяния осуществлялась проверка выборки на нормальность распределения с использованием средств автоматизации расчётов «MS Excel» и «VBA». Поскольку переменные выборки имели ненормальный характер распределения, то мерой центральной тенденции и рассеяния явилась медиана, верхний и нижний квартили. Для оценки одинакового признака в трёх независимых группах использовался непараметрический ранговый критерий Крускала-Уоллиса. При этом если выявлялось различие между исследуемыми группами (отвергалась нулевая гипотеза), то дополнительно при помощи непараметрического рангового Q-критерия Данна определялось, между какими именно попарными группами (I-II; I-III; II-III) есть достоверные статистически значимые различия. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

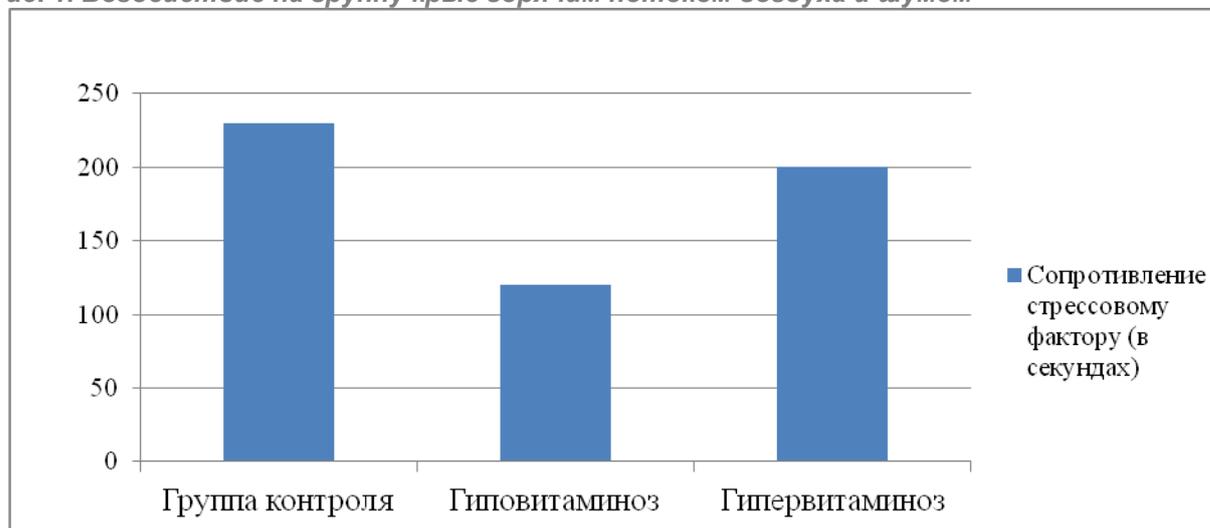
## Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте 1 при воздействии горячего потока воздуха и шума первой подверглась испытанию I группа контроля. На протяжении всего испытания крысы активно наблюдали за раздражителем, пытались зарываться, а также активно умывались и убегали от действия раздражающего фактора. Спустя 3 минуты 50 секунд животные перестали сопротивляться действию стрессового фактора и собрались все в одном углу.

Следующими были крысы, у которых в рационе был значительный недостаток витамина В<sub>1</sub>. Аналогичным способом крыс заставляли бегать, прятаться, умываться. Однако эта группа крыс проявляла активность небольшими промежутками. Первые 37 секунд крысы активно передвигались по территории, поднимались на задние лапы, однако вскоре падали, забивались в углы. Через 37 секунд животные сгруппировались в одном углу и в течение 8 секунд не проявляли активности. Крысы окончательно перестали сопротивляться действию стрессового фактора через 2 минуты. Данный результат был практически в 2 раза меньше, чем у группы контроля ( $p < 0,05$ ). Такой показатель времени можно объяснить общим утомлением крыс, а также слабостью двигательных мышц. На протяжении эксперимента у крыс этой группы наблюдалась неустойчивая шаткая походка. В конце испытательного срока животные группы II стали отказываться от пищи, потеряли аппетит, произошло снижение массы тела, что было связано с тиаминовой недостаточностью.

В группе III, в рацион которой входило большое количество продуктов, содержащих исследуемый витамин, тестирование прошло аналогично остальным, был показан результат в 3 минуты 20 секунд. Результат эксперимента 1 при одновременном воздействии на группу крыс горячим потоком воздуха и шумом представлен на рис. 1.

*Рис. 1. Воздействие на группу крыс горячим потоком воздуха и шумом*



Крысы из группы со сниженным потреблением витамина В<sub>1</sub> обладали низкой резистентностью в сравнении с группой контроля и гипервитаминоза. Результат в группе гиповитаминоза был практически в 2 раза меньше ( $p < 0,05$ ).

Результаты всех трёх исследовательских групп животных, полученных в эксперименте 2 при использовании установки «открытое поле», были оформлены в сравнительную таблицу 1.

*Таблица 1. Результаты при использовании установки «открытое поле»*

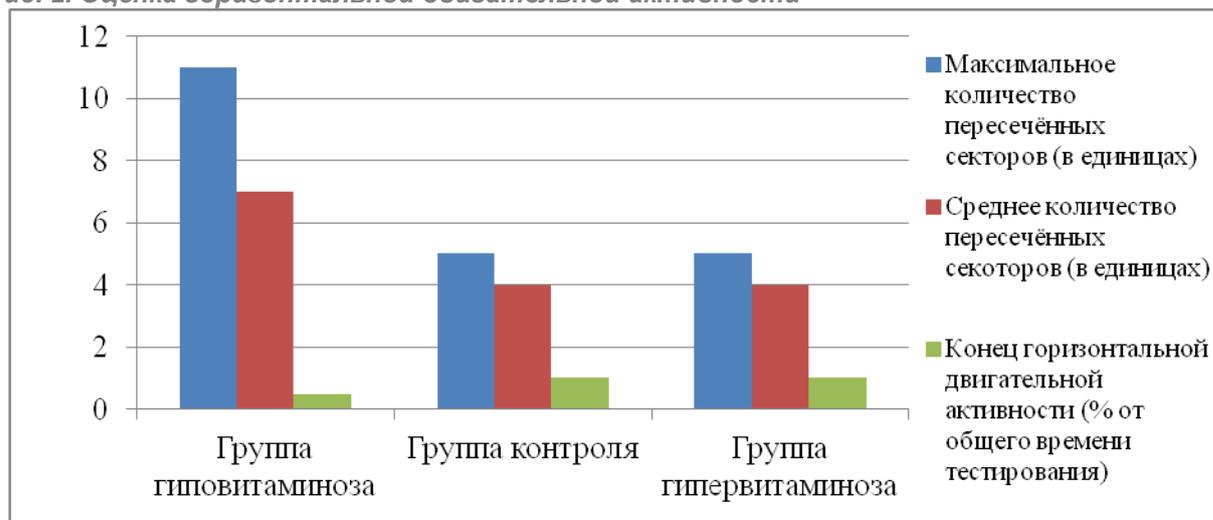
<b>1. Оценка горизонтальной двигательной активности:</b>			
<b>Критерий оценки</b>	<b>Группа гиповитаминоза</b>	<b>Группа контроля</b>	<b>Группа гипервитаминоза</b>
<b>Начало активности</b>	с первых секунд	спустя 3 минуты 14 секунд	с первых секунд
<b>Характер активности на протяжении эксперимента</b>	начало активное, к концу эксперимента животные скучиваются	начало пассивное, с середины теста – оптимальное, но настороженное	периодически сменяемая активность на скучиванье
<b>Латентный период</b>	отсутствует	½ времени теста	отсутствует
<b>Максимальное количество пройденных секторов</b>	11	5	5
<b>Среднее количество пройденных секторов</b>	7-8	4	4
<b>Характер передвижения по арене</b>	резкий, быстрый старт и резкая	настороженный, заинтересованный,	настороженный, заинтересованный, со

	остановка, раздражительный	со средней скоростью	средней скоростью
<b>Конец активности</b>	спустя 3 минуты 17 секунд после начала теста	до конца времени тестирования	до конца времени тестирования
<b>2. Оценка вертикальной двигательной активности:</b>			
<b>Начало активности</b>	спустя 3 минуты 2 секунды	с первых секунд	с первых секунд
<b>Связь с горизонтальной двигательной активностью</b>	вертикальная активность следует после горизонтальной, связи нет	вертикальная активность сопутствует горизонтальной, связь есть	вертикальная активность сопутствует горизонтальной, связь есть
<b>Характер стойки</b>	неуверенный	уверенный	уверенный
<b>Стойка «rearing»</b>	не более 3 секунд	4 секунды	5 секунд
<b>Преобладание стойки</b>	«climbing»	в равной степени обе	в равной степени обе
<b>3. Оценка груминга:</b>			
<b>Первый груминг</b>	на 15 секунде	на 45 секунде	на 1 минуте 52 секунде
<b>Количество коротких грумингов</b>	10	8	2
<b>Длительный груминг</b>	на 4/5 времени теста, единственный	в конце теста, единственный	в начале теста, единственный
<b>4. Оценка исследовательской активности (обследование отверстий):</b>			
<b>Начало</b>	с 22 секунды	с 4 секунды	с 4 секунды
<b>Связь с горизонтальной двигательной активностью</b>	связь есть	связи нет	связь есть
<b>Количество обследованных отверстий</b>	32	20	27
<b>Характер обследования</b>	поверхностное обследование	обследование с попыткой засунуть мордочку	обследование с попыткой засунуть мордочку
<b>5. Оценка дефекации:</b>			
<b>Уровень</b>	пониженный	средний	пониженный

Результаты оценки горизонтальной двигательной активности при использовании установки «открытое поле» для наглядности представлены в виде рис. 2.

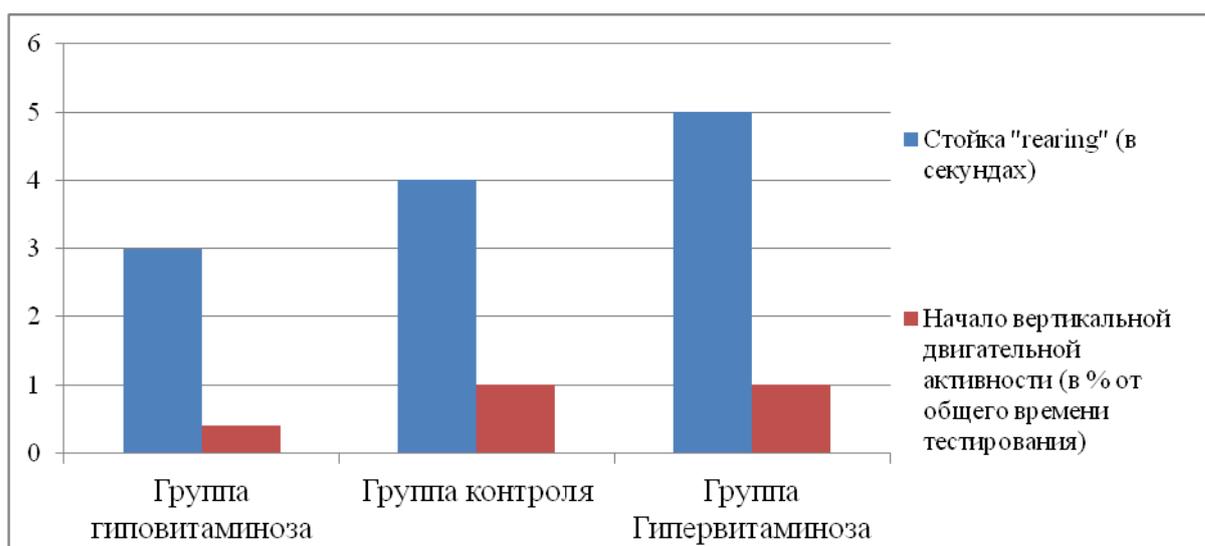
Из рис. 2 видно, что группа гиповитаминоза с первых секунд исследовала установку, проходя большое количество секторов на поле, однако её активность угасала уже спустя  $\frac{1}{2}$  времени от общего времени эксперимента ( $p < 0,05$ ). Показатели группы гипервитаминоза идентичны группе контроля и статистически незначимы.

Рис. 2. Оценка горизонтальной двигательной активности



Результаты оценки вертикальной двигательной активности при использовании установки «открытое поле» представлены на рис. 3.

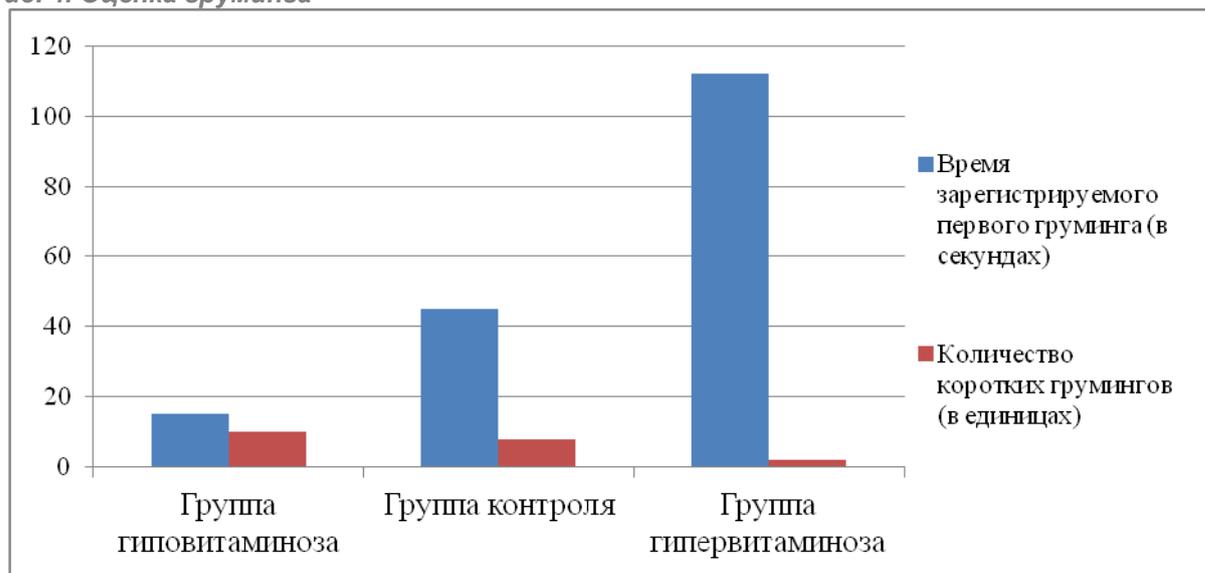
Рис. 3. Оценка вертикальной двигательной активности



На рис. 3 видно, что группа крыс с гиповитаминозом не сразу пыталась подняться на задние лапы, стойка была неуверенной и непродолжительной. Группа животных с гипервитаминозом стояла на задних лапах уверенно и продолжительно ( $p < 0,05$ ). Вертикальная двигательная активность сопутствовала с горизонтальной двигательной активностью.

Результаты оценки груминга при использовании установки «открытое поле» представлены на рис. 4.

Рис. 4. Оценка груминга



На рис. 4 видно, что у группы крыс гиповитаминозом с первых секунд эксперимента проявлялся стресс, который проявляется активным грумингом. На протяжении всего эксперимента частота распространённости груминга у крыс – относительно высокая. В группе животных с гипервитаминозом возникает устойчивость к новой среде, первый груминг – спустя почти 2 минуты после начала тестирования, частота встречаемости груминга – относительно низкая ( $p < 0,05$ ).

Результаты оценки исследовательской активности при использовании установки «открытое поле» представлены на рис. 5.

Рис. 5. Оценка исследовательской активности



На рис. 5 в группе животных с гиповитаминозом исследовательская активность проявляется спустя 22 секунды, что можно объяснить увлечением у крыс горизонтальной двигательной активности, однако со временем количество исследуемых отверстий у данной группы заметно выше остальных двух групп, но исследование имеет поверхностный характер, в отличие от этой группы, крысы групп контроля и гипервитаминоза пытаются просунуть мордочку в отверстие, проявляя больший интерес к исследованию ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при проведении эксперимента 2, каждая исследуемая группа показала свои результаты. У группы животных с гиповитаминозом отсутствовал латентный период, можно предположить, что это было связано с восприятием чрезмерно сильного стрессового фактора (новая обстановка), поэтому крысы этой группы преодолевали гораздо большее количество секторов ( $p < 0,05$ ). На фактор сильного стресса указывает также время первого выполненного груминга и общее количество. При попытках подняться на задние лапы крысы испытывали трудности, была заметна неуверенная и непродолжительная стойка, быстро завершающаяся падением. Низкая исследовательская деятельность – у крыс был незаинтересованный характер, обследование отверстий поверхностное и быстрое. Группа условного гипервитаминоза показала высокую устойчивость к стрессовому фактору установки «открытое поле»: в начале эксперимента у крыс имелся небольшой латентный период, вслед за этим крысы начали изучать окружающую их обстановку, причём горизонтальная двигательная активность сменяла вертикальную, чем можно объяснить высокую устойчивость этой группы крыс к стрессовому фактору. Процессы груминга были значительно реже, чем у группы контроля, однако количество грумингов не следует считать достоверным фактором оценки влияния стресса на организм. Вертикальная двигательная активность крыс отличалась устойчивостью, отсутствием шаткости походки. Исследовательская деятельность имела высокий уровень – крысы пытались просунуть мордочку для обследования отверстия.

Результаты всех трёх исследовательских групп животных, полученных в эксперименте 3 при использовании установки «приподнятый крестообразный лабиринт», были оформлены в сравнительную таблицу 2. Время нахождения в открытых и закрытых рукавах является общими показателем, который был получен при сложении отдельных коротких отрезков выхода.

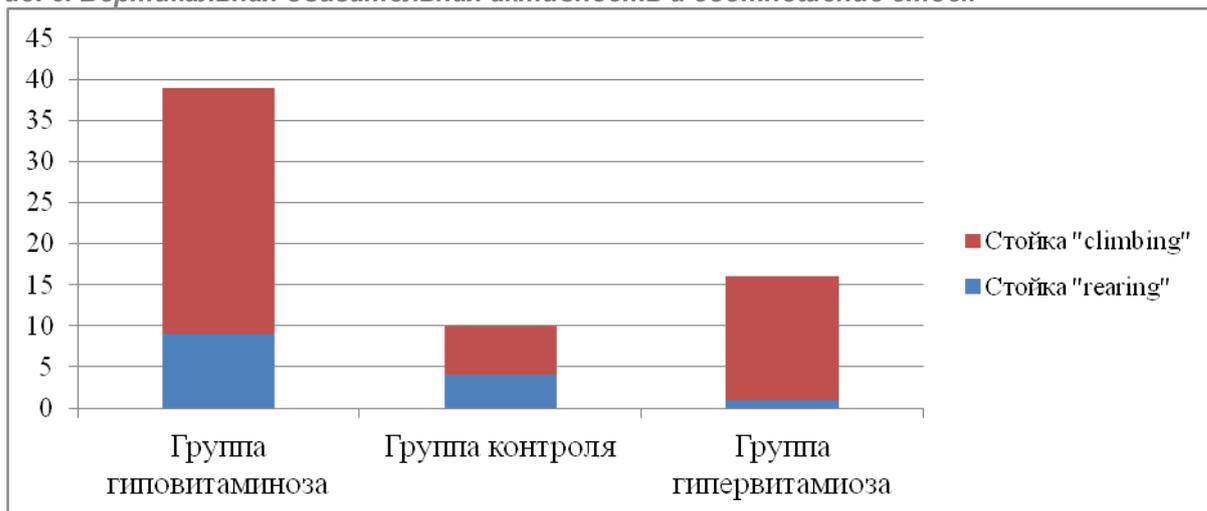
**Таблица 2. Исследование в установке «приподнятый крестообразный лабиринт»**

Критерий оценки	Группа гиповитаминоза	Группа контроля	Группа гипервитаминоза
<b>Время нахождения в закрытых рукавах (время выхождения из закрытого рукава считалось, как только крыса четырьмя лапами выходит из-за стен закрытого рукава)</b>	9 минут ± 15 секунд	10 минут	10 минут
<b>Время нахождения в открытых рукавах</b>	1 минута	–	–

Горизонтальная двигательная активность (количество выходов из закрытых рукавов)	5 ± 1	–	–
Вертикальная двигательная активность (отношение стойки «climbing» к «rearing»)	39 30:9	10 6:4	16 15:1

Результаты оценки вертикальной двигательной активности и соотношение стоек «climbing» к «rearing» при использовании установки «приподнятый крестообразный лабиринт» для наглядности представлены в виде рис. 6.

Рис. 6. Вертикальная двигательная активность и соотношение стоек



На рис. 6 в группе животных с гиповитаминозом проявлялась высокая горизонтальная и вертикальная двигательная активность по сравнению с двумя другими исследовательскими группами. Однако поведение группы крыс с гиповитаминозом выглядело раздражительным. Животные при этом постоянно метались, наблюдался активный груминг, что подтверждало воздействие на их организм стрессового фактора.

## Выводы

Результаты моделирования оксидативного и психоэмоционального стресса у крыс с влиянием производных пиримидина свидетельствуют о том, что недостаток тиаминa в суточном рационе существенно сказывается на реакциях организма на воздействие внешнего стрессового раздражителя. Исключение продуктов, богатых витамином В<sub>1</sub>, а также замена их на другие, значительно снижают резистентность организма к стрессу, уменьшают исследовательскую деятельность и заинтересованность; компенсация происходит за счёт необоснованной двигательной активности без определённой цели, сопровождающейся растерянностью, неуверенностью и раздражительностью. Данная модель может быть использована для проведения аналогии влияния содержания в пище витамина В<sub>1</sub> на стрессоустойчивость взрослого человека.

## Список литературы

1. Бурешов Я., Бурешова О., Хьюсон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 2001. 122 с.
2. Калуев А.В. Проблемы и методы изучения груминга при анализе стрессорного поведения у грызунов. Киев: Научная сеть, 2008. 66 с.
3. Коплик Е.В., Салиева Р.М. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу. *Журнал высшей нервной деятельности* 1995; 45 (4): 775-781.
4. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология в 2-х томах. М.: Гэотар-мед, 2001. 466 с.
5. Максименя Г.Г., Кухта В.К. Побочные действия и противопоказания использования препаратов витаминов в клинической практике. *Белорусский медицинский журнал* 2008; (2): 25-77.
6. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Витамины группы В в клинической практике. *Медицинский совет* 2014; (8): 73-77.
7. Носов В.Г., Петров В.К. Особенности кормления грызунов. *Ветеринарный журнал* 2018; (1): 185-190.

## Modeling of oxidative and psychoemotional stress in rats with the effect of pyrimidine derivatives

**Rozenfeld I. I.**

*MD PhD, Chair for Pathological Physiology Tver State Medical University, Tver, Russia.*

**Lobynceva E. A.**

*Student, Medical Faculty*

*Tver State Medical University, Tver, Russia.*

**Corresponding Author:** Rozenfeld Igor; **e-mail:** iiggo@mail.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

In an experimental study, 60 animals were used. Depending on the amount of thiamine in the diet, the animals were divided into following 3 research groups (20 each): control group I – with a normal diet; group II – thiamine was completely absent in the diet, products containing vitamin B<sub>1</sub> were excluded; group III – in the diet, foods rich in vitamin B<sub>1</sub> predominated. To evaluate the results, artificial impact was applied by hot air flow with noise, an «open field» installation, an «elevated cross-shaped labyrinth» installation. In the course of the experiments, it was found that a decrease in daily thiamine negatively affects cognitive abilities, the resistance of the organism to a stress factor decreases.

**Keywords:** oxidative stress, psychoemotional stress, pyrimidine derivatives, thiamine, vitamine B<sub>1</sub>

## References

1. Bureshov Ya., Bureshova O., Xyuson D.P. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior]. Moscow: Vysshaya Shkola, 2001. (In Russ.)
2. Kaluev A.V. Problemy i metody izucheniya gruminga pri analize stressornogo povedeniya u gryzunov [Problems and methods of studying grooming in the analysis of stressor behavior in rodents]. Kiev: Nauchnaya set, 2008. (In Russ.)
3. Koplík E.V., Saliva R.M. "Test «otkrytogo polya» kak prognosticheskij kriterij ustojchivosti kryz linii Vistar k emocionalnomu stressu ["Open field" test as a prognostic criterion of resistance of Wistar rats to emotional stress]." *Zhurnal vysshej nervnoj deyatelnosti* 1995; 45 (4): 775-781. (In Russ.)
4. Litviczkij P.F. Patofiziologiya v 2 tomah [Pathophysiology in 2 volumes]. Moscow: Geotar-med, 2001. (In Russ.)
5. Maksimenya G.G., Kuxta V.K. "Pobochnye dejstviya i protivopokazaniya ispolzovaniya preparatov vitaminov v klinicheskoy praktike [Side effects and contraindications to the use of vitamin preparations in clinical practice]." *Belorusskij medicinskij zhurnal* 2008; (2): 25-77. (In Russ.)
6. Morozova T.E., Durneczova O.S. "Vitaminy grupy B v klinicheskoy praktike [B group vitamins in clinical practice]." *Medicinskij sovet* 2014; (8): 73-77.
7. Nosov V.G., Petrov V.K. "Osobennosti kormleniya gryzunov [Features of rodent feeding]." *Veterinarnyj zhurnal* 2018; (1): 185-190. (In Russ.)

# Дифференциально-диагностическое значение оценки кристаллогенных свойств пузырной жидкости у пациентов с буллезными дерматозами

**Мартусевич А. К.**

*д.б.н., руководитель, лаборатория медицинской биофизики Университетской клиники*

**Кривоногова П. Л.**

*аспирант, кафедра кожных и венерических болезней*

**Биткина О. А.**

*д.м.н., профессор, кафедра кожных и венерических болезней*

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д. 18*

**Автор для корреспонденции:** Мартусевич Андрей Кимович; **e-mail:** *cryst-mart@yandex.ru*

**Финансирование.** *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Конфликт интересов.** *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Аннотация

Целью исследования явилось изучение особенностей дегидратационной структуризации пузырной жидкости при широком спектре буллезных дерматозов. Для достижения указанной цели получали пузырную жидкость у больных с герпетиформным дерматитом Дюринга (n=13), пузырчаткой (n=15), опоясывающим лишаем (n=17), экземой (n=18), аллергическим контактным дерматитом (n=10), буллезным пемфигоидом (n=4), фитофотодерматитом (n=6) и другими заболеваниями, сопровождающимися образованием пузырей. Все образцы биологической жидкости изучали методом тезиокристаллоскопии с применением собственной системы полуколичественных показателей. Оценка кристаллогенных свойств пузырной жидкости позволила продемонстрировать качественные и количественные различия морфоструктуры фаций пузырной жидкости, что дает возможность предполагать дифференциально-диагностическое значение исследования рассматриваемого биологического субстрата у пациентов с буллезными дерматозами.

**Ключевые слова:** биокристалломика, дерматология, кристаллогенные свойства, пузырная жидкость

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-2-106-116

Буллезные дерматозы – большая разнородная группа заболеваний, патогенетически объединенные формированием пузырей с экссудатом различного состава [1-4]. Несмотря на специфичную клиническую картину некоторых из них, большинство пузырных дерматозов сходны по характеру и локализации высыпаний, а также по манифестации и симптоматике патологии [2-4]. Это обуславливает необходимость поиска и изучения возможностей скрининговых экспресс-тестов, которые бы позволяли дифференцировать рассматриваемую биосреду по составу и физико-химическим свойствам [3], что и может служить основой алгоритма их дифференциальной диагностики.

В этом плане привлекают внимание методы биокристалломики, основанные на исследовании способности анализируемого биосубстрата к дегидратационной самоорганизации в форме специфической картины – фации [5-10]. На следующем этапе исследования возможна полуколичественная (критериальная) либо количественная оценка фаций, дающая возможность однозначно дифференцировать различия состава биоматериала [7,8,10-15].

В дерматологии также представлены отдельные работы, которые подтвердили диагностическую ценность биокристалломных технологий при отдельных заболеваниях дерматовенерологического профиля [16-20] и системных метаболических нарушениях, сопровождающих нарушения целостности кожи при травмах и ожогах [21], однако кристаллоскопический анализ пузырьной жидкости ранее не проводился. Пузырная жидкость – специфичный для буллезных дерматозов биологический субстрат, получаемый непосредственно из состоятельных пузырей [1]. Следовательно, логично предполагать, что данная биосреда способна наиболее детально отображать особенности формирующихся у пациентов метаболических сдвигов [2,4], в связи с чем особый интерес представляет сопоставление кристаллогенных свойств пузырьной жидкости при различных дерматозах, сходных по клинической картине и локальному статусу кожи.

На основании этого целью исследования явилось изучение особенностей дегидратационной структуризации пузырьной жидкости при широком спектре буллезных дерматозов.

## Материал и методы исследования

Для достижения указанной цели получали пузырьную жидкость у больных с герпетиформным дерматитом Дюринга (n=13), пузырчаткой (n=15), опоясывающим лишаем (n=17), экземой (n=18), аллергическим контактным дерматитом (n=10), буллезным пемфигоидом (n=4), фитофотодерматитом (n=6) и другими заболеваниями, сопровождающимися образованием пузырей.

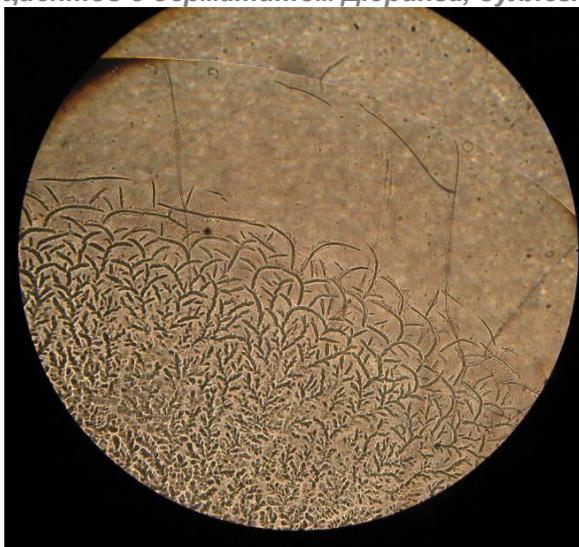
Все образцы биологической жидкости изучали методом тезиокристаллоскопии [7,14]. Оценку результатов структуризации осуществляли путем морфологического и визуаметрического (критериального) анализа [14,17]. Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе выполнения данного фрагмента работы проанализированы морфологические характеристики кристаллоскопической фазы пузырной жидкости. Установлено, что дегидратированные образцы биожидкости при дерматите Дюринга отличаются достаточно широкой краевой зоной, в которой присутствуют единичные разломы, преимущественно имеющие центростремительную ориентацию (рис. 1.). При этом основными структурными элементами высушенного образца у данного контингента пациентов являются мономорфные хвощеобразные кристаллы. Также образующиеся структуры характеризуются равномерностью распределения и умеренно выраженными признаками деструкции.

*Рис. 1. Кристаллограммы пузырной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с дерматитом Дюринга, буллезным пемфигоидом*



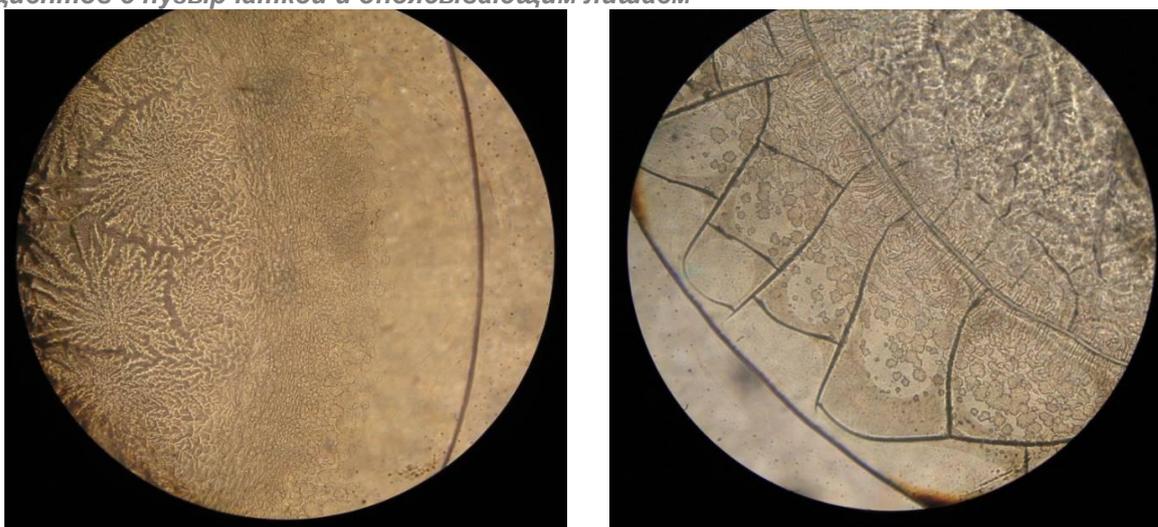
А. Дерматит Дюринга



Б. Буллезный пемфигоид

При буллезном пемфигоиде микропрепараты пузырной жидкости образованы полиморфными элементами, а также аморфными включениями различного размера, причем большинство элементов имеют высокую степень деструкции (особенно в центральной зоне). Наиболее существенные преобразования компонентов краевой зоны фазии, которая характеризуется средними размерами, наличием многочисленных размеров, распространенных по всему образцу, в совокупности с токсическими изменениями текстуры, в том числе известными как «языки Арнольда» (рис. 1).

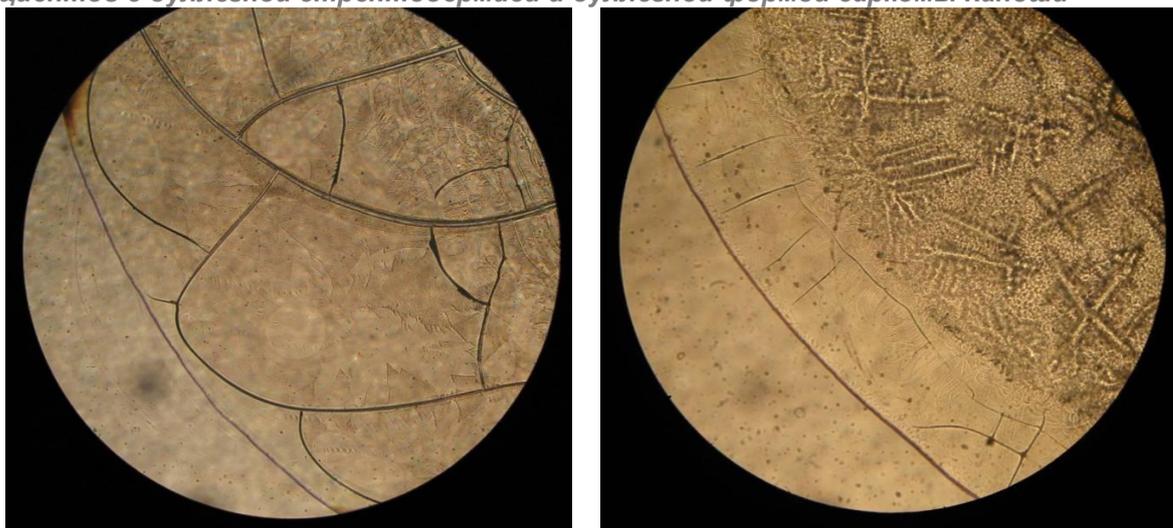
*Рис. 2. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с пузырчаткой и опоясывающим лишаем*



А. Пузырчатка

Б. Герпес зостер

*Рис. 3. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с буллезной стрептодермией и буллезной формой саркомы Капоши*



А. Стрептодермия буллезная

Б. Буллезная форма саркомы Капоши

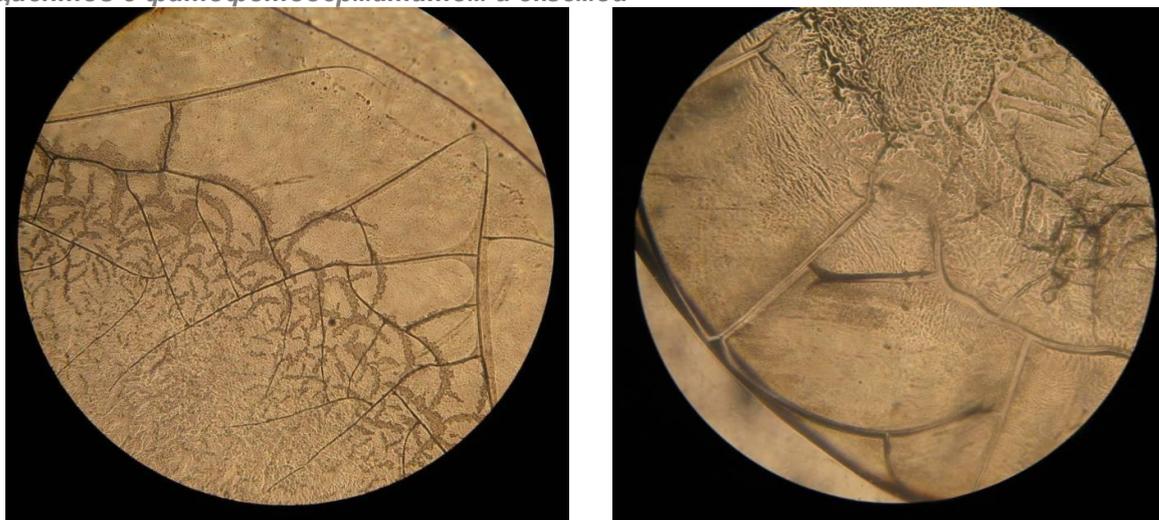
У пациентов с пузырчаткой в микропрепаратах высушенной пузырьной жидкости обнаруживали достаточно широкую краевую зону без разломов, формирование неоднородностей в промежуточной зоне фации (рис. 2). В центре образцов фиксировали наличие сферолитоподобных элементов, однородно формирующих кристаллический рисунок и обладающих средней степенью деструкции. Включения иного строения единичны.

Структура дегидратированных образцов пузырьной жидкости при опоясывающем лишае характеризуется в центральной зоне образованием полиморфных элементов с субтотальной деструкцией на фоне однородной текстуры (рис. 2). В промежуточной зоне

фации выявлены звездчатые фигуры. Краевая зона микропрепаратов в этом случае узкая, с разнонаправленными, но структурированными разломами.

У больных с дерматозами стрептококковой этиологии также формируется узкая белковая краевая зона, однако в ней присутствуют многочисленные, хаотично расположенные разломы (рис. 3). Особенностью этих образцов является резкое снижение кристаллогенной активности биосреды («обеднение фации») формирование «языков Арнольда» в промежуточной зоне микропрепаратов, причем разломы присутствуют по всей текстуре фации.

*Рис. 4. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с фитофотодерматитом и экземой*



А. Фитофотодерматит

Б. Экзема

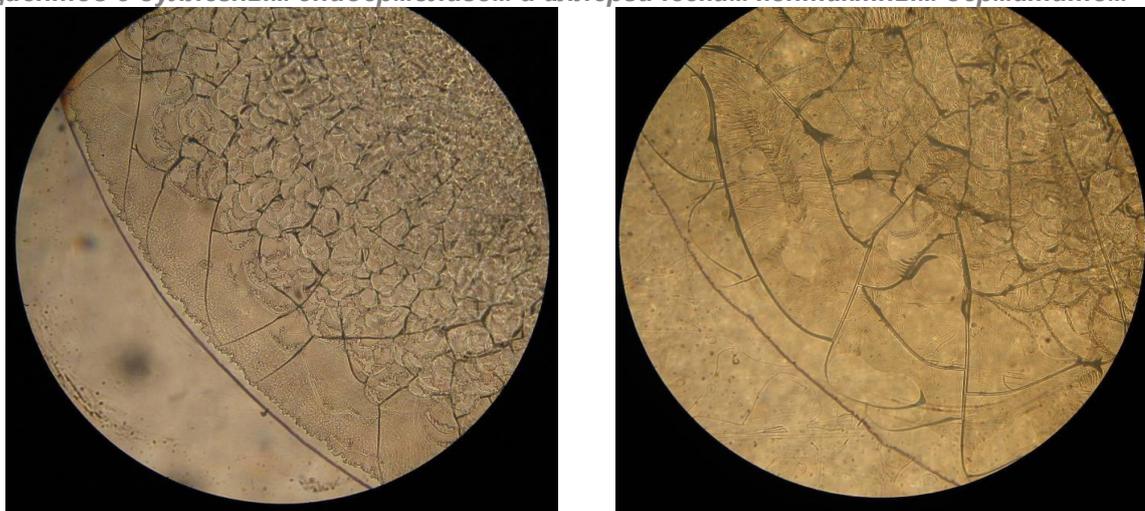
При буллезной форме саркомы Капоши отмечали выраженную полиморфность картины, причем спектр элементов был представлен как монокристаллами, так и неразветвленными крестообразными дендритами (рис. 3). Большинство структур имели признаки значительной деструкции. Следует подчеркнуть, что между отдельными зонами фации обнаруживался особо отчетливый переход. При этом краевая зона в данном случае была умеренно сужена, содержала хаотично расположенные разломы.

Главными особенностями фаций пузырьной жидкости пациентов с экземой служили высокая гетерогенность элементов, значительная степень их разрушенности (рис. 4). Также обращают на себя отсутствие перехода между зонами микропрепарата, формирование широкой краевой зоны с глубокими разломами, образование «стрий» в промежуточной зоне и разнородных «островков» кристаллизации.

У больных с фитофотодерматитом в микропрепаратах пузырьной жидкости присутствовали друзоподобные структуры, окружающие хаотично расположенные разломы (рис. 4). Эта тенденция наиболее отчетливо выражена в промежуточной зоне. В центральной зоне образцов имели место однородные элементы, формирование которых сложно

однозначно определить вследствие тотальной деструкции. Краевая зона фаций широкая, но включает большое количество разломов, распространяющихся на все зоны.

*Рис. 5. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с буллезным эпидермолизом и аллергическим контактным дерматитом*

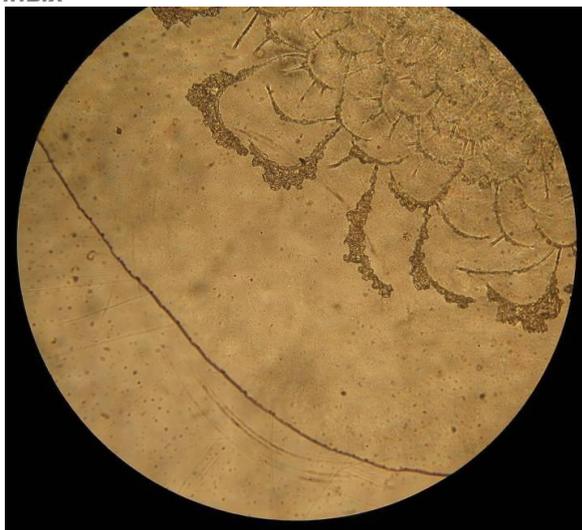


А. Буллезный эпидермолиз

Б. Аллергический контактный дерматит

При буллезном эпидермолизе обнаруживали крайне узкую краевую зону на фоне расширения промежуточной, включающей многочисленные разломы (рис. 5). В центральной зоне встречаются однородные элементы с субтотальной деструкцией, причем ее выраженность нарастает от периферии к центру фации.

*Рис. 6. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи при дерматите беременных*

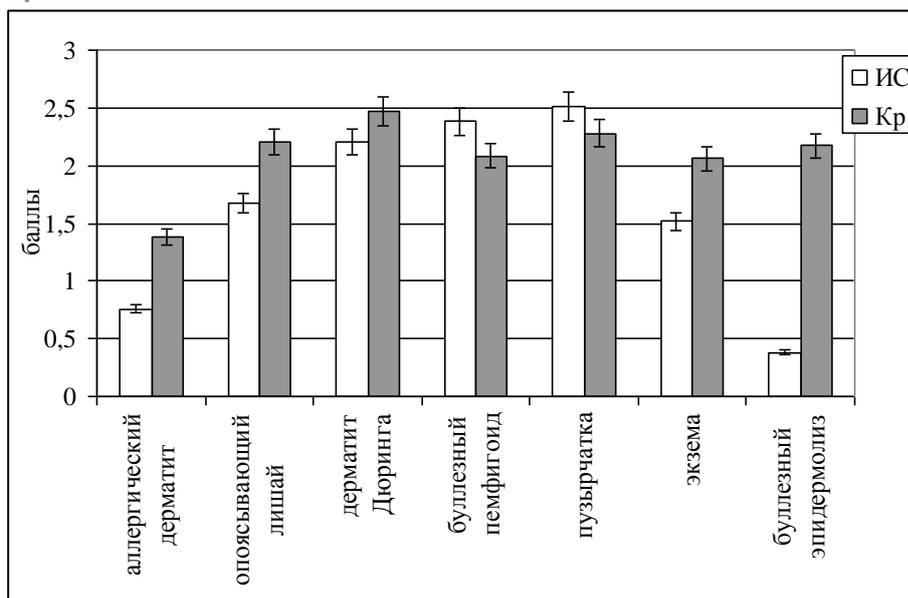


При аллергическом контактном дерматите особенности включают крайнюю гетерогенность центральной зоны с тотально разрушенными элементами, «пузырьковые» включения и присутствующие во всех зонах разломы (рис. 5). При этом краевая зона микропрепаратов сужена, имеет неоднородную текстуру.

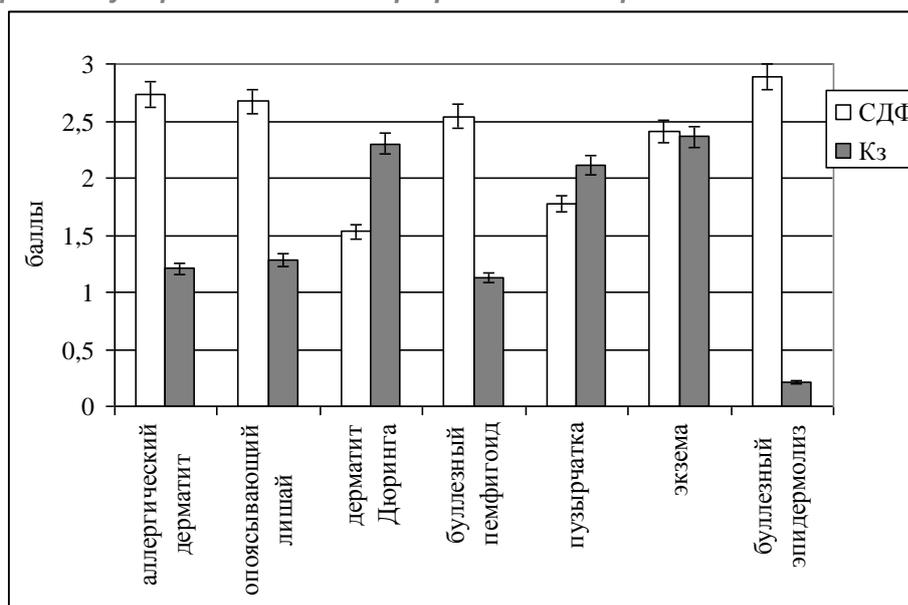
Наконец, при буллезном дерматите беременных наблюдали формирование дугообразных кристаллических структур в центральной зоне, образование широкой, но лишенной элементов краевой зоны, причем в препарате практически отсутствуют разломы (рис. 6). Также регистрировали умеренную отграниченность зон фации друг от друга и частично неоднородную текстуру микропрепарата.

Второй этап исследования включал морфометрический анализ собственной кристаллизации пузырной жидкости при наиболее клинически сходных буллезных дерматозах.

**Рис. 7. Индекс структурности и кристаллизруемость фаций пузырной жидкости при различных дерматозах**



**Рис. 8. Степень деструкции фации и выраженность краевой зоны в дегидратированных микропрепаратах пузырной жидкости при различных дерматозах**



Так, наиболее существенное повышение кристаллогенной активности пузырьной жидкости отмечали при герпетиформном дерматите Дюринга, буллезном пемфигоиде и пузырчатке. При этих заболеваниях одновременно регистрировали одновременное нарастание индекса структурности и кристаллизуемости (рис. 7). Напротив, у пациентов с аллергическим контактным дерматитом и буллезным эпидермолизом фиксируют уменьшение кристаллогенного потенциала биосреды, наблюдаемое преимущественно по индексу структурности. Промежуточным вариантом служит опоясывающий лишай.

Наиболее высокая степень деструкции элементов имела место при аллергическом контактном дерматите, опоясывающем лишае и буллезном эпидермолизе, тогда как минимальные значения показателей выявлены при дерматозе Дюринга и пузырчатке (рис. 8). Следует подчеркнуть, что во всех случаях фиксировали как минимум среднюю степень разрушенности кристаллических структур, что указывало на тяжесть патологического процесса.

Максимальный размер краевой белковой зоны обнаруживали при дерматите Дюринга, пузырчатке и экземе, а наименьший диаметр данной зоны – у больных с буллезным эпидермолизом. Промежуточное значение критерия выявлено при аллергическом дерматите, экземе и буллезном пемфигоиде.

## Заключение

Таким образом, оценка кристаллогенных свойств пузырьной жидкости позволила продемонстрировать различие морфоструктуры фаций, что дает возможность предполагать дифференциально-диагностическое значение исследования рассматриваемого биологического субстрата у пациентов с пузырьными дерматозами.

## Список литературы

1. Самцов А.В., Белоусова И.Е. Буллезные дерматозы. М., 2012. 144 с.
2. Чеботарев В.О., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В. с соавт. Дерматовенерология. М., 2013. 584 с.
3. Tambe S., Hafliger S., Borradori L. Clinical challenges and recent advances in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Exper. Rev. Dermatol.* 2013; 7 (4): 407-416.
4. Tsuruta D., Ishii N., Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4 (7): 735-745.
5. Громова И.П. Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом «открытая капля». *Гигиена и санитария* 2005; (2): 66-69.

6. Залеский М.Г., Эмануэль В.Л. Физико-химическая интерпретация результатов исследования литогенной мочи с помощью диагностикума «Литос-система». *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; (12): 19-23.
7. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., Кошкин А.Н. Перспективы развития кристаллографических методов исследования. *Вятский медицинский вестник* 2003; (3): 6-11.
8. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Тезиографические исследования крови и их практические возможности. *Вестник новых медицинских технологий* 2004; 11 (1-2): 23-25.
9. Рапис Е.Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка. М.: «МИЛТА - ПКП ГИТ», 2003. 368 с.
10. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; (3): 25-32.
11. Дерябина Н.И., Залеский М.Г. Содержание белковых компонентов в капле сыворотки крови при ее высушивании. *Вестник новых медицинских технологий* 2005; 12 (1): 85-87.
12. Савина Л.В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови здорового и больного человека. Краснодар, 1999. 238 с.
13. Тарасевич Ю.Ю. Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей. *Успехи физических наук* 2004; 174 (7): 779-790.
14. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 143 (3): 385-358.
15. Pauchard L., Parisse F., Allain C. Influence of salt content on crack patterns formed through colloidal suspension desiccation. *Phys. Rev. E.* 1999; 59: 3737.
16. Баранова О.А. Метаболічні порушення та обґрунтування можливості використання тезіграфічного методу дослідження при псорізі. *Врачебное дело* 1999; (4): 18-22.
17. Биткина О.А., Кривоногова П.Л., Мартусевич А.К., Пантелеева Г.А. Физико-химические параметры биологических жидкостей при герпетиформном дерматите Дюринга. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2012; (4): 11-15.
18. Гришина А.А., Криваткин С.Л., Мартусевич А.К. с соавт. Биокристалломный мониторинг эффективности озонотерапии псориаза. *Revista de Ozonoterapia* 2009; 3 (1, Suppl.): 101-104.
19. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кононенко Е.В. с соавт. Кристаллографические исследования биологических жидкостей у больных хроническими дерматозами. Екатеринбург, 1997. 41 с.
20. Слепова С.Б., Аюпова А.К., Ющенко А.А., Урляпова Н.Г. Морфологический анализ ротовой жидкости при хронических микобактериозах. *Успехи современного естествознания* 2005; (12): 92-93.
21. Мартусевич А.К., Дмитроченков А.В., Разумовский А.В., Галова Е.А. Возможности мониторинга физико-химических свойств биологических жидкостей в комбустиологии. *Медицина* 2018; (1): 149-160.

## Diagnostic value of estimation of crystallogenic properties of cystic fluid in bullous dermatoses patients

**Martusevich A. K.**

*Doctor of Biology, Head, Laboratory for Medical Biophysics*

**Krivosogova P. L.**

*Graduate Student, Chair for Dermatology and Venerology*

**Bitkina O. A.**

*Doctor of Medicine, Professor, Chair for Dermatology and Venerology*

*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod*

**Corresponding Author:** Martusevich Andrew; **e-mail:** *cryst-mart@yandex.ru*

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

The aim of the study was to estimate the features of dehydration structurization of the cystic fluid in a wide range of bullous dermatoses. To achieve this goal the cystic fluid was collected in patients with Duhring herpetiformis dermatitis (n=13), pemphigus (n=15), shingles (n=17), eczema (n=18), allergic contact dermatitis (n=10), bullous pemphigoid (n=4), phytophotodermatitis (n=6) and other diseases associated with blistering. All samples of biological fluid were studied by teziocrystalloscopy using our own system of semi-quantitative parameters. Assessment of crystallogenic properties of cystic fluid allowed demonstration of qualitative and quantitative differences in morphostructure of cystic fluid facies, making it possible to assume differential diagnostic value of the study of biological substrate in patients with bullous dermatoses.

**Key words:** biocrystallogics, dermatology, crystallogenic properties, cystic fluid

### References

1. Samtsov A.V., Belousova I.E. *Bulleznye dermatozy [Bullous dermatoses]*. Moscow, 2012. 144 s. (In Russ.)
2. Chebotarev V.O., Tamrazova O.B., Chebotareva N.V. et al. *Dermatovenerologiya [Dermatovenerology]* Moscow, 2013. 584 s. (In Russ.)
3. Tambe S., Hafliger S., Borradori L. Clinical challenges and recent advances in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Exper. Rev. Dermatol.* 2013; 7 (4): 407-416.
4. Tsuruta D., Ishii N., Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4 (7): 735-745.
5. Gromova I.P. Kristalloskopicheskiy sposob izuchenija syvorotki krovi v toksikologo-gigienicheskom jeksperimente metodom «otkrytaja kaplja». [Crystallographic method of blood serum study in toxicological and hygienic experiment by "open drop" method]. *Gigiena i sanitarija [Hygiene and sanitary]* 2005; (2): 66-69. (In Russ.)
6. Zaleskiy M.G., Jemanujel V.L. Fiziko-himicheskaja interpretacija rezultatov issledovanija litogennoj mochi s pomoshhju diagnostikuma «Litos-sistema». [Physical and chemical interpretation of the results of lythogenic urine study with "Lythos-system" diagnosticum]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2005; (12): 19-23. (In Russ.)
7. Kamakin N.F., Martusevich A.K., Koshkin A.N. Perspektivy razvitija kristallograficheskikh metodov issledovanija. [Perspectives of the development of crystallographic methods]. *Vjatskiy medicinskiy vestnik [Vyatka medical bulletin]* 2003; (3): 6-11. (In Russ.)

8. Kidalov V.N., Hadarcev A.A., Jakushina G.N. Teziograficheskie issledovaniya krovi i ih prakticheskie vozmozhnosti. [Teziographic studies of the blood and its practice possibilities]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2004; 11 (1-2): 23-25. (In Russ.)
9. Rapis E.G. Belok i zhizn. Samoorganizacija, samosborka i simmetrija nanostrukturnyh supramolekuljarnyh plenok belka [Self-organization, self-building and symmetry of nanostructure supramolecular protein layers]. Moscow: «MILTA - PKP GIT», 2003. 368 s. (In Russ.)
10. Shabalin V.N., Shatohina S.N. Morfologija biologicheskikh zhidkostej v klinicheskoj laboratornoj diagnostike [Morphology of biological fluids in clinical laboratory diagnostics]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2002; (3): 25-32. (In Russ.)
11. Derjabina N.I., Zaleskij M.G. Soderzhanie belkovyh komponentov v kaple syvorotki krovi pri ee vysyhanii. [Protein components in the drop of blood serum in its drying]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2005; 12 (1): 85-87. (In Russ.)
12. Savina L.V. Kristalloskopicheskie struktury syvorotki krovi zdorovogo i bol'nogo cheloveka [Crystalloscopic structures of blood serum of healthy and ill individuals]. Krasnodar, 1999. 238 s. (In Russ.)
13. Tarasevich Ju.Ju. Mehanizmy i modeli degidratacionnoj samoorganizacii biologicheskikh zhidkostej. [Mechanisms and models of dehydration self-organization of biological fluids]. *Uspehi fizicheskikh nauk [Advances in physical sciences]* 2004; 174 (7): 779-790. (In Russ.)
14. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 143 (3): 385-358.
15. Pauchard L., Parisse F., Allain C. Influence of salt content on crack patterns formed through colloidal suspension desiccation. *Phys. Rev. E.* 1999; 59: 3737.
16. Baranova O.A. Metabolichni porushennya ta obruntuvannya mozhlivosti vikoristannya tezigrafichnogo metodu doslidzhennya pri psorizi [Metabolic disorders and justification of possibilities of tezigraphic method in psoriasis]. *Vrachebnoe delo [Medical practice]* 1999; (4): 18-22. (In Russ.)
17. Bitkina O.A., Krivonogova P.L., Martusevich A.K., Panteleeva G.A. Fiziko-himicheskie parametry biologicheskikh zhidkostej pri gerpetiformnom dermatite Dyuringa [Physical and chemical parameters of biological fluids in herpetiformic dermatitis Duhring]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej [Russian journal of skin and venerological diseases]* 2012; (4): 11-15. (In Russ.)
18. Grishina A.A., Krivatkin S.L., Martusevich A.K. et al. Biokristallomnyj monitoring effektivnosti ozonoterapii psoriaza [Biocrystallomic monitoring of ozone therapy effectiveness in psoriasis]. *Revista de Ozonoterapia* 2009; 3 (1, Suppl.): 101-104. (In Russ.)
19. Kungurov N.V., Kohan M.M., Kononenko E.V. et al. Kristallograficheskie issledovaniya biologicheskikh zhidkostej u bol'nyh hronicheskimi dermatozami [Crystallographic studies of biological fluids at patients with chronic dermatoses]. Ekaterinburg, 1997. 41 p. (In Russ.)
20. Slepova S.B., Ayupova A.K., Yushchenko A.A., Urlyapova N.G. Morfologicheskij analiz rotovoj zhidkosti pri hronicheskikh mikobakteriozah [Morphological analysis of oral fluid in chronic mucobacterioses]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in modern natural history]* 2005; (12): 92-93. (In Russ.)
21. Martusevich A.K., Dmitrochenkov A.V., Razumovskij A.V., Galova E.A. Vozmozhnosti monitoringa fiziko-himicheskikh svojstv biologicheskikh zhidkostej v kombustologii [Possibilities of the monitoring of physical and chemical properties of biological fluids in combustiology]. *Medicina [Medicine]* 2018; (1): 149-160. (In Russ.)

# Оценка удовлетворённости пациентов стационара медицинской помощью как инструмент повышения качества работы КЛИНИКИ

**Андреева В. Э.**

*заместитель главного врача по организационно-методической работе*

**Преображенская Е. В.**

*начальник, научный отдел, врач-методист*

**Белова Н. В.**

*заместитель главного врача по медицинской части*

**Черкасова И. В.**

*заведующая консультативной поликлиникой*

*ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары); 428020, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33*

**Автор для корреспонденции:** Преображенская Елена Васильевна, **e-mail:**

*epreobrazhenskaya@orthoscheb.com, тел. +7-903-357-74-43*

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

Удовлетворённость населения качеством медицинской помощи – один из ключевых показателей эффективности работы медицинских организаций и территориальных органов государственной власти. В работе дан краткий обзор нормативных документов, регламентирующих менеджмент качества оказания медицинской помощи и проведение социологических опросов пациентов. Оценка удовлетворённости пациентов качеством работы клиник проводится многими способами, в том числе с помощью анкетирования. Цель исследования – изучение мнения пациентов стационара о качестве оказанных медицинских услуг, условиях комфорта и сервиса и удовлетворённости медицинской помощью в целом. Материалом послужили результаты около 17 тыс. анкет пациентов, введённых в информационную систему (ИС) клиники за 3-летний период. Описан процесс анкетирования на различных этапах лечения в клинике. Анкеты включали в себя вопросы об организации медицинской помощи, профессионализме и человеческих качествах персонала, уровне информационной поддержки, качестве реабилитационной помощи и лечебного питания, о качестве оказанной медицинской помощи в целом, возможности личного обращения в клинику в будущем и рекомендациях обратиться в Центр близким. Методы предполагали автоматизированную обработку ответов на 13 вопросов, выгруженных из ИС в виде файлов Excel. Результаты исследования показали высокий охват анкетированием пролеченных в стационаре пациентов – 84,43%. По итогам опроса, до 48,39% пациентов ожидали госпитализации в приёмном отделении от 1 до 3 часов. Большинство опрошенных заявили о соответствии цены и качества полученных платных услуг. Удовлетворённость пациентов большинством аспектов работы клиники составила 97,5-99,7%. В целом все респонденты качеством оказанной медицинской помощи удовлетворены, 99% пациентов готовы при необходимости обратиться в клинику вновь и посоветуют обратиться сюда близким. Исследование выявило области для улучшения работы. Принят ряд организационных мер по оптимизации деятельности приёмного отделения, отделения медицинской реабилитации, улучшению информационной поддержки пациентов, условий пребывания в стационаре, комфорта и сервиса. Полученные результаты свидетельствуют о верном векторе развития учреждения. Анкетирование – важный инструмент для обратной связи с пациентами, удовлетворения их потребностей и пожеланий, принятия управленческих решений и оценки результатов действий по повышению качества работы.

**Ключевые слова:** анкетирование пациентов, удовлетворённость медицинской помощью, качество работы клиники

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-117-130

## Введение

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определяет качество медицинской помощи как «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [1]. Согласно Методическим рекомендациям по разработке органами государственной власти субъектов РФ и органами местного самоуправления показателей эффективности деятельности подведомственных государственных (муниципальных) учреждений, их руководителей и работников по видам учреждений и основным категориям работников (далее – Методические рекомендации), показатели эффективности деятельности работников (табл. 1) рассматриваются вкпе с удовлетворенностью граждан качеством оказания медицинской помощи и отсутствием обоснованных жалоб [2].

*Таблица 1. Показатели и критерии оценки деятельности учреждения здравоохранения и его руководителя.*

<b>Таблица 3. Показатели и критерии оценки деятельности учреждения здравоохранения (общие для разных видов учреждений) и его руководителя</b>	
<b>Показатель</b>	<b>Критерий</b>
Выполнение государственного заказа	- 100%; - от 95% до 100%; - от 90% до 95%
Обоснованные жалобы	- отсутствие; - 1 и более
Удовлетворенность качеством оказанной медицинской помощи	- 50% и более опрошенных; - менее 50%
Выполнение планов по достижению соотношений заработной платы по всем категориям медицинских работников со средней заработной платой в субъекте	- 110% и более; - от 100% до 110%; - менее 100%
Укомплектованность врачебным / средним медицинским персоналом	- 70% и более от штатной численности; - менее 70%

Одним из 11 базовых показателей (индикаторов) эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации является оценка населением их деятельности [3]. Приказами Министерств (Департаментов) здравоохранения регионов регламентированы комплексные рейтинговые системы оценки деятельности медицинских организаций (МО) [4,5]. Следует учесть, что, говоря о качестве оказания медицинской помощи, пациенты зачастую относят к этому понятию чистоту, уют и дизайн интерьера МО, что, несомненно, также является составной частью качественно оказанной помощи.

Оценка удовлетворённости населения качеством оказанных медицинских услуг проводится путём анкетирования в устной или письменной форме (в том числе через «Ящики доверия» в холлах МО), на официальных сайтах региональных медицинских информационно-аналитических центров, путём голосования граждан на интернет-ресурсах, изучения общественного мнения на форумах, в соцсетях, с помощью ежегодного анализа обращений граждан в МО. Баннеры «Независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями» на сайтах МО дают возможность участия в голосовании всем желающим. Периодические опросы населения проводят органы и учреждения системы обязательного медицинского страхования (ОМС) [6], Минздрав России [7], различные негосударственные организации. За рубежом формирование рейтингов МО осуществляется на негосударственных интернет-ресурсах с помощью отзывов и оценок пациентов [8].

Наряду с обязательными ведомственными системами контроля качества и безопасности медицинской помощи [9], в МО используются различные системы менеджмента качества (ISO 9001:2015, JCI, EFQM и др.). В 2010 году в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары) (далее – Центр) введена система менеджмента качества (СМК) ISO 9001:2015, предусматривающая систематическую оценку пациентами качества предоставляемых услуг.

После стационарного лечения, на этапе динамического наблюдения в консультативной поликлинике проводится социологический опрос (анкетирование) пациентов по разработанным нами опросникам – «Анкета удовлетворенности пациентов оказанием медицинской помощи в стационаре» и «Анкета удовлетворенности пациентов оказанием медицинской помощи в поликлинике (катамнез)». Ответственными за распространение анкет и ввод данных в стационарных отделениях является медицинская сестра-координатор, а в поликлинике – медицинский регистратор. Анкеты заполняются пациентами самостоятельно. Заполненные анкеты опускаются в ящик для анкет, расположенный на сестринском посту либо в поликлинике. Для автоматизации данного направления, в целях соблюдения анонимности опроса, в 2011 году нами разработана самостоятельная информационная система (ИС), обеспечивающая ввод информации и ее обработку. ИС представляет собой базу данных на СУБД MySQL с интерфейсом в виде web-страницы. Ввод данных осуществляется в личном кабинете, доступ к которому предоставляется каждому подразделению посредством аутентификации с помощью предварительно созданных учётных данных (пары – имя пользователя и пароль). Кроме того, для старших медицинских сестер подразделений и главной медсестры создан отдельный личный кабинет, в котором собирается сводная информация по полученным данным. При формировании отчета возможно осуществлять выбор подразделений и диапазон дат. Обработка данных анкет всех структурных подразделений и подведение итогов осуществляется ежемесячно. Ежегодно проводится комплексная оценка результатов анкетирования с обсуждением результатов на больничных конференциях [10,11].

## Цель исследования

Изучение мнения пациентов стационара о качестве оказанных медицинских услуг, условий комфорта и сервиса и удовлетворённости медицинской помощью в целом.

## Материалы и методы

В исследовании представлены результаты анализа 16967 анкет пациентов стационара за период 2014-2016гг. Поскольку мы стремились к достижению репрезентативности исследования, опрос проводился с максимальным охватом выписывающихся из стационара пациентов. Учитывалась доля участвовавших в опросе от общего числа пациентов, пролеченных в стационаре.

Все респонденты распределены по полу и возрастным интервалам: 0-9 лет, 10-19 лет, 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше. Отдельно учитывались респонденты, не указавшие свой пол и свой возраст.

Респондентам предлагалось оценить длительность ожидания в приемном отделении при госпитализации, новизну применяемых методик, профессионализм врачей. Оценивался уровень информационной поддержки в до- и послеоперационный период лечения, качество реабилитационной помощи. Важное значение придавалось оценке внимания, отзывчивости и активной позиции персонала, тому, что создаёт и поддерживает имидж Центра в целом. Немаловажное значение для успешности послеоперационной реабилитации имеет организация лечебного питания и его качество – этот вопрос также был включён в анкету. Поскольку процесс подготовки к госпитализации зачастую достаточно длительный и кропотливый, большую роль в этом пациенты отводят эффективности системы контактов и обратной связи: при опросе ими оценивалась своевременность реагирования персонала Центра на пожелания и жалобы (если таковые имелись).

Немаловажным было мнение интервьюируемого о соответствии цены качеству оказанных услуг (в случае, если медицинская услуга была оказана на платной основе) – наши цены должны быть оправданы мнением наших пациентов. В заключение анкетированный делал вывод о качестве оказанной ему медицинской помощи в целом. В завершение опроса пациент отвечал на вопрос «Обратитесь ли Вы вновь в наш центр, если Вам будет необходима медицинская помощь?» Поскольку «сарафанное радио» – важный канал распространения информации о медицинской организации (МО), нас интересовало, посоветует ли респондент обратиться в Центр своим близким, если им будет необходима медицинская помощь (рис. 1).

Рис. 1. Образец анкеты удовлетворенности пациентов.

**Анкета удовлетворенности пациентов медицинскими услугами (стационар)**

*Просим Вас ответить на вопросы анкеты. Для нас важно узнать ВАШЕ мнение (как положительное, так и критическое) о наших услугах и работе медицинского персонала. Ваши ответы помогут нам оценить и улучшить нашу работу. Пожалуйста, ответьте на ВСЕ вопросы.*

Ваш пол:  Мужской  Женский  
 Ваш возраст: \_\_\_\_\_

<b>Причина обращения в наш Центр:</b> <input type="radio"/> эндопротезирование сустава <input type="radio"/> операция на позвоночнике <input type="radio"/> иное	<b>Сколько времени Вы провели в приемном отделении при госпитализации?</b> <input type="radio"/> до 1 часа <input type="radio"/> 1-3 ч. <input type="radio"/> более 3 ч.		
<b>Показатель работы учреждения</b>	<b>Ваш ответ</b>		
	удовлетворяет	не удовлетворяет	частично
Новизна методик лечения			
Профессионализм врачей			
Информационная поддержка (в т.ч. доступность объяснений медицинского персонала, наличие информационного материала и т.д.) в до- и послеоперационный период лечения?			
Реабилитационная помощь (массаж, ЛФК, физиотерапия)			
Внимание, отзывчивость и активная позиция персонала - имидж центра			
Чистота, уют и дизайн интерьера центра			
Организация лечебного питания			
Эффективность системы контактов и обратной связи			
Своевременность реагирования персонала Центра на пожелания и жалобы, если таковы имелись.			
Качество оказанной вам медицинской помощи в целом			
<b>Обратитесь ли Вы вновь в наш центр, если Вам будет необходима медицинская помощь?</b> <input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет <input type="radio"/> не знаю	<b>Посоветуете ли Вы обратиться в наш Центр Вашим близким, если им будет необходима медицинская помощь?</b> <input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет <input type="radio"/> не знаю		
<b>Соответствует ли цена качеству оказанных услуг (в случае, если медицинская услуга была оказана на платной основе)</b> <input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет <input type="radio"/> Частично			

Что бы Вы порекомендовали изменить в Центре?

---



---



---

*Благодарим Вас за участие в анкетировании!*

Пациентам, участвующим в опросе, предоставлялась также возможность высказать предложения и пожелания в произвольной форме для последующего анализа и выработки управленческих решений.

Опрос пациентов проводился средним медперсоналом при выписке из стационара. Данные анкет вводились в ИС и группировались автоматически с выгрузкой в виде файлов Excel.

## Результаты

Анализ результатов анкетирования за 3 года позволил выявить некоторые особенности опрашиваемого контингента пациентов стационара, в т.ч. отражающие репрезентативность исследования (табл. 2).

*Таблица 2. Число участников анкетирования и их нозологическая структура, 2014-2016гг.*

	2014	2015	2016	Итого
Пролечено в стационаре	6195	6780	7120	20095
Участвовали в опросе	5004	5243	6720	16967
Удельный вес участников опроса, %	80,8	77,3	94,4	84,4

Доля пациентов, пролеченных в стационаре и принявших участие в опросе, составила от 77,3 до 94,4%, что показывает достаточно широкий охват пролеченных больных анкетированием.

Респонденты распределились по полу следующим образом (табл. 3).

*Таблица 3. Распределение респондентов по полу, 2014-2016гг.*

Годы	Мужчины		Женщины		Пол не указан		Итого	
	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%
2014	1634	32,7	3263	65,2	107	2,1	5004	100
2015	1808	34,5	3321	63,3	114	2,2	5243	100
2016	2439	36,3	4168	62,0	113	1,7	6720	100
Всего	5881	34,7	10752	63,4	334	2,0	16967	100

Среди опрошенных ежегодно преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин колебалось от 1:1,7 до 1:2 (в среднем 1:1,9). В структуре пациентов стационара преобладают возрастные категории 60-69 лет и 50-59 лет, суммарно составляя 57%.

По данным медицинской ИС Центра, 71,7% пациентов оперированы по поводу эндопротезирования суставов. Аналогичная ситуация (74,7% обращений по поводу эндопротезирования) отмечена среди участников опроса (табл. 4).

**Таблица 4. Структура опрошенных по причинам обращения пациентов стационара, 2014-2016гг., %**

Годы	Эндопротезирование сустава		Операция на позвоночнике		Иное		Без ответа		Итого	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<b>2014</b>	3762	75,2	298	6,0	846	16,9	98	2,0	5004	100
<b>2015</b>	3863	73,7	472	9,0	829	15,8	79	1,5	5243	100
<b>2016</b>	5057	75,3	524	7,8	1013	15,1	126	1,9	6720	100
<b>Всего</b>	12682	74,7	1294	7,6	2688	15,8	303	1,8	16967	100

Важным показателем и составной частью качества организации медицинской помощи является своевременность её оказания (табл. 5).

**Таблица 5. Сроки ожидания госпитализации в приёмном отделении, 2014-2016гг., %**

Годы	До 1 часа		1-3 часа		Более 3 часов		Без ответа		Итого	
	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%
2014	1305	26,1	2280	45,6	1324	26,5	95	1,9	5004	100
2015	1410	26,9	2369	45,2	1371	26,2	93	1,8	5243	100
2016	2233	33,2	3252	48,4	1104	16,4	131	2,0	6720	100
Всего	4948	29,2	7901	46,6	3799	22,4	319	1,9	16967	100

Данный вопрос включён в анкету в связи с существующей проблемой ожидания госпитализации в приёмном отделении. По итогам опроса, почти половина респондентов (46,6%) провела в приёмном отделении в ожидании госпитализации от 1 до 3 часов. В динамике наблюдается увеличение удельного веса ожидающих госпитализации до 1 часа (с 26,1% до 33,2%) на фоне снижения доли ожидающих более 3 часов (с 26,5% до 16,4%).

Всем опрошенным был задан вопрос «Соответствует ли цена качеству медицинских услуг (в случае, если медицинская услуга была оказана на платной основе)?» Согласно с этим утверждением более половины (53,3%) пациентов стационара. Частично удовлетворенных соответствием цены и качества платных медицинских услуг среди опрошенных 0,8%, о несоответствии заявили всего 0,3% респондентов. Обращает на себя внимание большое количество не ответивших на данный вопрос участников опроса (45,5%), вероятно, в связи с получением бесплатной МП (табл. 6).

**Таблица 6. Оценка соответствия цены качеству медицинских услуг (в случае, если медицинская услуга была оказана на платной основе), 2014-2016гг.**

Годы	Да		Нет		Частично		Не указано		Итого	
	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%
<b>2014</b>	2000	40,0	13	0,3	61	1,2	2930	58,6	5004	100
<b>2015</b>	3039	58,0	13	0,3	35	0,7	2156	41,1	5243	100
<b>2016</b>	4012	59,7	22	0,3	45	0,7	2641	39,3	6720	100
<b>Всего</b>	9051	53,3	48	0,3	141	0,8	7727	45,5	16967	100

Отдельный блок вопросов был посвящён отношению респондентов к различным аспектам деятельности учреждения (табл. 7).

*Таблица 7. Суммарная оценка показателей работы учреждения за период 2014-2016гг., по мнению 16967 респондентов (100%).*

Критерии оценки	Удовлетворяет		Не удовлетворяет		Частично		Не указано	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Профессионализм врачей учреждения	16920	99,7	0	0	6	0	41	0,2
Внимание, отзывчивость и активная позиция персонала	16918	99,7	0	0	8	0	41	0,2
Своевременность реагирования персонала Центра на пожелания и жалобы, если таковые имелись	16629	98,0	8	0	14	0,1	316	1,9
Эффективность системы контактов и обратной связи	16779	98,9	5	0	40	0,2	143	0,8
Новизна применяемых в учреждении методик	16869	99,4	1	0	30	0,2	67	0,4
Уровень информационной поддержки	16837	99,2	7	0	69	0,4	54	0,3
Реабилитационная помощь (массаж, ЛФК, физиотерапия)	16537	97,5	26	0,2	315	1,9	89	0,5
Организация лечебного питания	16763	98,8	12	0,1	141	0,8	51	0,3
Чистота, уют и дизайн интерьеров Центра	16920	99,7	0	0	5	0	42	0,5
Качество оказанной медицинской помощи в целом	16777	98,9	1	0	8	0	181	1,1

Практически все показатели работы Центра оценены респондентами достаточно высоко. Не вызвали никаких сомнений у 99,7% респондентов профессионализм врачей, коммуникативные и человеческие качества сотрудников (внимание, отзывчивость и активная позиция персонала). Также не было отрицательных оценок в отношении чистоты, уюта и дизайна интерьеров Центра.

Наименьший процент удовлетворённости отмечен в отношении реабилитационной помощи и организации лечебного питания: оценку «удовлетворён частично» выставили 1,9% и 0,8% соответственно; ещё 0,2% и 0,1% участников опроса данными услугами не удовлетворены, тогда как по другим вопросам отрицательных ответов не было.

Частично удовлетворены уровнем информационной поддержки – доступностью объяснений медицинского персонала, наличием информационного материала в до- и послеоперационный период лечения – 0,4% пациентов. Новизна применяемых методик и эффективность системы контактов и обратной связи частично удовлетворила 0,2% респондентов. О частичной удовлетворённости своевременностью реагирования персонала Центра на пожелания и жалобы, если таковые имелись, заявили 0,1% участников опроса.

В целом все респонденты качеством оказанной МП удовлетворены (за исключением 1,1% не ответивших на вопрос), не удовлетворённых или удовлетворённых частично среди респондентов не оказалось.

Анализ ответов на вопросы об отношении к повторному обращению в Центр и возможных рекомендациях учреждения близким показал, что в целом мнения всех респондентов коррелируют между собой (табл. 8).

*Таблица 8. Суммарная оценка возможности повторного обращения или рекомендации обращения в Центр близким, 2014-2016гг., по мнению 16967 респондентов (100%).*

Критерии оценки	Да		Нет		Не знаю		Не указано	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Обратитесь ли Вы вновь в наш центр, если Вам будет необходима консультация специалистов?	16816	99,1	2	0	47	0,3	102	0,6
Посоветуете ли Вы обратиться в наш Центр Вашим близким, если им будет необходима медицинская помощь?	16770	98,8	1	0	33	0,2	163	1,0

Ни один из респондентов не дал на данные вопросы категоричного ответа «Нет», доля «сомневающийся» (ответ «Не знаю») составила всего 0,2-0,3%.

## Результаты и обсуждение

Анкетирование проводилось на добровольной основе и в анонимном порядке, выборка была достаточно велика (16967 анкет, или 84,43% от числа пролеченных в стационаре больных), что позволяет считать полученные данные репрезентативными.

Соотношение мужчин и женщин в структуре респондентов составляет в среднем 1:1,85, превалирует возрастная категория 60-69 лет. Основным поводом обращения для пациентов стационара явилось эндопротезирование суставов (в среднем 74,7% респондентов).

Значительная часть пациентов (до 48,39%) ожидала госпитализации в приёмном отделении от 1 до 3 часов, при этом выявлена тенденция роста числа ожидающих менее 1 часа на фоне снижения доли тех, кто провёл в приёмном отделении более 3 часов.

О полном и частичном соответствии цены и качества полученных платных услуг заявило большинство опрошенных (без учёта 45,5% не ответивших, очевидно, по причине получения медицинской помощи на бесплатной основе). Доля заявивших о несоответствии цены и качества платных медицинских услуг составила в среднем 0,3% респондентов.

Удовлетворённость пациентов подавляющим большинством аспектов работы Центра составила от 97,5 до 99,7%. Вызвали одобрение профессионализм врачей, коммуникативные и человеческие качества сотрудников, значительным образом формирующие имидж Центра, а также условия пребывания в клинике, являющиеся немаловажной составляющей качества оказания медицинской помощи. Результаты опроса о качестве реабилитационной помощи и организации лечебного питания, уровня информационной поддержки, новизне применяемых методик и эффективности системы контактов и обратной связи послужили поводом для дальнейшего анализа и организационных преобразований.

В целом все респонденты качеством оказанной МП удовлетворены.

99% пациентов готовы обратиться вновь в Центр при необходимости консультации специалистов, что даёт основания предполагать достаточно высокую конверсию пациентов в Центр в будущем; почти столько же наших респондентов посоветуют своим близким обратиться в Центр, если им будет необходима МП.

## Выводы

Результаты исследования выявили длительное ожидание своей госпитализации в приёмном отделении почти половиной пациентов. Этот факт можно объяснить наличием определённой категории пациентов, поступающих на госпитализацию недообследованными, а также требующих проведения консилиумов для решения вопроса о возможности госпитализации (по итогам обследования). Для решения этой задачи приняты управленческие решения в отношении организации работы приёмного отделения. Приём на госпитализацию организован с 07:30, потоки поступающих пациентов разграничены по времени в зависимости от диагноза и режима работы «узких» специалистов, для обследования поступающих в стационар пациентов выделен дополнительный рентгенологический кабинет, открыт третий смотровой кабинет, увеличено количество врачей-терапевтов в приёмном отделении.

Помимо уже предпринятых мер, необходимо повысить ответственность за догоспитальную подготовку направляемых на оперативное лечение в Центр больных со стороны медицинских организаций и региональных органов управления здравоохранением по месту жительства пациентов.

В плане улучшения реабилитационной помощи и лечебного питания предприняты следующие шаги. Расширен штат отделения медицинской реабилитации, на 1 день (суббота) продлена рабочая неделя, до 4-х коек при двухсменном режиме работы увеличена мощность дневного стационара, организовано взаимодействие с ОАО «Чувашия-курорт» по проведению 2-го этапа реабилитации пациентов в постоперационном периоде.

Учитывая мнения и пожелания респондентов, скорректирован рацион питания пациентов, организована работа мобильного буфета, палаты оснащены графинами с питьевой водой, выдаётся также бутилированная питьевая вода, в отделениях установлены кулеры и бесплатные точки доступа wi-fi, туалетные комнаты оснащены подставками для унитазов. В дополнение для пациентов организована работа медицинского психолога, а для сотрудников проводятся тренинги по «командной» работе, этике и деонтологии.

Анкетирование используется в качестве инструмента управления качеством на различных этапах работы Центра. Выявляемые в ходе опросов замечания и предложения анализируются, при необходимости проводится корректировка отдельных моментов оказания медицинской помощи и сервисных условий. Так, по просьбам посетителей поликлиники в учреждении создан Информационно-сервисный центр, предоставляющий различные услуги (в т.ч. по приобретению билетов, бронированию гостиниц для иногородних пациентов), внедрена система оповещения «Oktell». В поликлинике установлены банковский терминал и кофе-автомат. В фойе и холлах размещены информационные стенды, пациентам стали доступны тематические буклеты и информационные диски, издаётся информационный «Вестник». Одно из главных достижений Центра – создание Школы пациентов.

В целом уровень качества оказанной МП и сервиса, по оценке респондентов, достаточно высок, подавляющее их большинство в будущем готовы обратиться к нам и посоветовать сделать это своим близким при необходимости консультаций и медицинской помощи.

Полученные результаты свидетельствует о верном векторе развития Центра. Анкетирование – один из важных инструментов для обратной связи с пациентами, удовлетворения их потребностей и пожеланий, принятия управленческих решений и оценки результатов действий по повышению качества работы.

## Список литературы

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Минздрава России от 28.06.2013г. №421 «Об утверждении Методических рекомендаций по разработке органами государственной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления показателей эффективности деятельности подведомственных государственных (муниципальных) учреждений, их руководителей и работников по видам учреждений и основным категориям работников».
3. Указ Президента РФ от 21 августа 2012г. №1199 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2013г. №810а «Об организации работы по формированию независимой системы оценки качества работы государственных (муниципальных) учреждений, оказывающих услуги в сфере здравоохранения».
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 сентября 2014г. №503 «Об организации работы по формированию рейтингов государственных (муниципальных) учреждений, оказывающих услуги в сфере здравоохранения».
6. Приказ ФФОМС от 29.05.2009г. №118 «Об утверждении Методических рекомендаций «Организация проведения социологического опроса (анкетирования) населения об удовлетворенности доступностью и качеством медицинской помощи при осуществлении обязательного медицинского страхования».
7. РИА Новости. Скворцова: удовлетворённость россиян медпомощью растёт. 2015. URL: <http://ria.ru/society/20150831/1219179644.html> (дата обращения 22.03.2018).
8. Best hospitals National Rankings. 2017-18. URL: <https://health.usnews.com/best-hospitals/rankings> (дата обращения 22.03.2018).
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012г. №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности».
10. Николаев Н.С. Роль информатизации в системе управления качеством в специализированной медицинской организации (на примере ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары). *Вестник Росздравнадзора* 2014; (2): 53-58.
11. Николаев Н.С., Орлова А.В. К вопросу об удовлетворенности пациентов при эндопротезировании суставов в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России. *Вопросы травматологии и ортопедии* 2012; (4): 12-15.

## Assessment of patient satisfaction with inpatient care as a tool to improve the quality of the work of clinic

**Andreeva V. E.**

*Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Issues*

**Preobrazhenskaya E. V.**

*Head, Scientific Department, physician-methodologist*

**Cherkasova I. V.**

*Head, Consultative Polyclinic*

**Belova N. V.**  
*Deputy Chief Medical Officer*

*Federal State Budgetary Institution Federal Center of Traumatology, Orthopedics and endoprosthesis replacement of Ministry of Health of the Russian Federation (Cheboksary) 33, F. Gladkova street, Cheboksary, Chuvash Republic, 428020*

**Corresponding Author:** Preobrazhenskaya Elena; **e-mail:** epreobrazhenskaya@orthoscheb.com

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

## Summary

Satisfaction of the population with the quality of medical care is one of the key indicators of the effectiveness of medical organizations and territorial bodies of state power. The article gives a brief overview of the normative documents regulating the management of the quality of medical care and conduct of sociological surveys of patients. Evaluation of patient satisfaction with the quality of clinics is carried out in many ways, including questionnaires. The purpose of the study is to analyze the opinions of hospital patients about the quality of treatment, comfort and services, satisfaction with medical care in general. The results are based on about 17 thousand patient's questionnaires entered into the information system (IC) of the clinic, covering a 3-year period. We describe the survey process at different stages of treatment in the clinic. The questionnaires included questions about the organization of medical care, professionalism and human qualities of the staff, the level of information support, the quality of rehabilitation care and medical nutrition, the quality of medical care in general, the possibility of personal referral for treatment in the clinic in the future and possible recommendations to contact the center for relatives. The methods included automated processing of responses to 13 questions that has been exported from IP in the form of Excel files. The results of the study showed a high survey coverage of patients treated in the hospital – 84.43%. According to the results of the survey, up to 48.39% of patients waited to be hospitalized in the admission department from 1 to 3 hours. Most of the respondents stated that the price and quality of paid services were adequate. The satisfaction of patients with most aspects of the clinic's work was 97.5-99.7%. In general, all respondents are satisfied with the quality of medical care, 99% of patients are ready to refer to the clinic again if necessary and advise their relatives to be treated there. The study identified areas for improvement of work. A number of organizational measures have been taken to optimize the activity of the admission department, the medical rehabilitation department, improve patient information support, hospital conditions, comfort and service. The obtained results indicate the correct vector of development of the institution. The survey is an important tool for feedback from patients, meeting their needs and wishes, making management decisions and evaluating the results of actions to improve the quality of work.

**Keywords:** survey of patients, satisfaction with medical care, quality of clinic's work

## References

1. Federalnyj zakon ot 21 noyabrya 2011g. №323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorovya grazhdan v Rossijskoj Federacii» [Federal Law of November 21, 2011. No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation"].
2. Prikaz Minzdrava Rossii ot 28.06.2013g. №421 «Ob utverzhdenii Metodicheskikh rekomendacij po razrabotke organami gosudarstvennoj vlasti subektov Rossijskoj Federacii i organami mestnogo samoupravleniya pokazatelej ehffektivnosti deyatel'nosti podvedomstvennyh gosudarstvennyh (municipalnyh) uchrezhdenij, ih rukovoditelej i rabotnikov po vidam uchrezhdenij i osnovnym kategoriyam rabotnikov» [Order of the Ministry of Health of Russia from 28.06.2013. № 421 "On the approval of the Methodological Recommendations for the development by government bodies of the constituent entities of the Russian Federation and local self-government bodies of performance indicators of subordinated state (municipal) institutions, their managers and employees by types of institutions and main categories of employees"].

3. Ukaz Prezidenta RF ot 21 avgusta 2012g. №1199 «Ob ocenke ehffektivnosti deyatel'nosti organov ispolnitelnoj vlasti subektov Rossijskoj Federacii» [Decree of the President of the Russian Federation of August 21, 2012. № 1199 "On the assessment of the effectiveness of the executive authorities of the subjects of the Russian Federation"].
4. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 31 oktyabrya 2013g. №810a «Ob organizacii raboty po formirovaniyu nezavisimoy sistemy ocenki kachestva raboty gosudarstvennyh (municipalnyh) uchrezhdenij, okazyvayushchih uslugi v sfere zdravooohraneniya» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 31, 2013. № 810a "On the organization of work on the formation of an independent system for assessing the quality of work of public (municipal) institutions that provide services in the health sector"].
5. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 12 sentyabrya 2014g. №503 «Ob organizacii raboty po formirovaniyu rejtingov gosudarstvennyh (municipalnyh) uchrezhdenij, okazyvayushchih uslugi v sfere zdravooohraneniya» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 12, 2014. № 503 "On the organization of work on the formation of ratings of state (municipal) institutions that provide services in the health sector"].
6. Prikaz FFOMS ot 29.05.2009g. №118 «Ob utverzhdenii Metodicheskikh rekomendacij «Organizaciya provedeniya sociologicheskogo oprosa (anketirovaniya) naseleniya ob udovletvorennosti dostupnost'yu i kachestvom medicinskoj pomoshchi pri osushchestvlenii obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya» [Order of Federal Compulsory Health Insurance Fund rom 29.05.2009. № 118 "On the approval of the Methodological Recommendations" Organization of a sociological survey (questionnaire) of the population on satisfaction with the availability and quality of medical care in the implementation of compulsory health insurance "].
7. RIA Novosti. Skvorcova: Udovletvoryonnost rossiyan medpomoshchyu rastyot. 2015. [Internet]. [Cited 22.03.2018]. Available from: <http://ria.ru/society/20150831/1219179644.html> (In Russ.).
8. Best hospitals National Rankings. 2017-18. [Internet]. [Cited 22.03.2018]. Available from: <https://health.usnews.com/best-hospitals/rankings>
9. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 21 dekabrya 2012g. №1340n «Ob utverzhdenii poryadka organizacii i provedeniya vedomstvennogo kontrolya kachestva i bezopasnosti medicinskoj deyatel'nosti» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 21, 2012. №1340n "About the statement of the order of the organization and carrying out of departmental quality control and safety of medical activity"].
10. Nikolaev N.S. Rol informatizacii v sisteme upravleniya kachestvom v specializirovannoj medicinskoj organizacii (na primere FGBU «Federalnyj Centr travmatologii, ortopedii i ehndoprotezirovaniya» Minzdrava Rossii, g. Cheboksary) [The role of informatization in the quality management system in a specialized medical organization (on the example of Federal State Institution Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics of the Ministry of Health of Russia, Cheboksary) *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Russian Health Inspection]* 2014; (2): 53-58.
11. Nikolaev N.S., Orlova A.V. K voprosu ob udovletvorennosti pacientov pri endoprotezirovanii sustavov v FGBU «Federalnyj Centr travmatologii, ortopedii i endoprotezirovaniya» Minzdrava Rossii [On the satisfaction of patients with arthroplasty in the Federal State Institution Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics of the Russian Ministry of Health]. *Voprosy travmatologii i ortopedii [The Issues of traumatology and orthopedics]* 2012; (4): 12-15.