НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЗЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ МЕЛЬ И В СТОРНИКТИТЕТЬ В СТОРНИКТИТЕ

№ 1 (33), 2021

страницы 1-127

ОГЛАВЛЕНИЕ

Панова И. Е., Самкович Е. В. Комплексная диагностическая технология оценки кровоснабжения начальных стадий меланомы хориоидеи	1
Гельман В. Я. Моделирование домашнего телемониторинга состояния здоровья в системе здравоохранения	14
Петров С. Ю., Журавлева А. Н., Косакян С. М., Василенкова Л. В. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция: современный подход к лечению глаукомы	24
Бельдиев С. Н., Андреева Е. В., Березина Е. И., Егорова И. В., Медведева И. В., Платонов Д. Ю. Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха?	36
Передельская Е. А., Сафьянова Т. В. Клинико-эпидемиологическая оценка бремени ветряной оспы на уровне первичной медико-санитарной помощи среди детей в возрасте до 17 лет в г. Барнаул	58
Шедли Мехди, Головченко А.В., Сипливый В.И. Исторический обзор способов нотации данных остроты зрения	69
Ландина Л. Н. Стандартизация сухого экстракта сока мякоти тыквы, обладающего гиполипидемическим действием по содержанию β-каротина	79
Розенфельд И. И., Чиликина Д. Л. Сравнение эффективности "onlay" пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы полипропиленовым сетчатым имплантатом и двухслойным биокарбоновым сетчатым имплантатом	93
Саткеева А. Ж. Аналитический обзор некоторых причин развития и диагноза тромбоэмболических осложнений	103
Быков Ю. В., Батурин В. А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике	116

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание с открытым доступом

№ 1, 2021

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.

ATVH P. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPH FRCP (США)

Барях Е. А. д.м.н.

Бобров А. Е. д.м.н.

Васильченко М. И. д.м.н.

Винонен М. мо РРО (Финляндия)

Власов В. В. д.м.н.

Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)

Застрожин М. С. д.м.н.

Зубова Е. Ю. д.м.н.

Макки М. профессор СВЕ MD DSc FMedSci (Великобритания)

Михайлов С. мвсhв; мрн; мsc (великобритания)

Мокина Н. А. д.м.н., профессор

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. мо мрн (израиль)

Шабашов А. Е. к.м.н.

Шамов С. А. д.м.н.

Шахмарданов М. З. д.м.н., профессор

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н., профессор

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

Крупицкий Е. М. 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., профессор

Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии

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

© Журнал «Медицина», 2021



Комплексная диагностическая технология оценки кровоснабжения начальных стадий меланомы хориоидеи

Панова И. Е.¹

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе

Самкович Е. В.1

м.н.с., врач-офтальмолог, 3-е хирургическое отделение, ORCID 0000-0002-5573-5712

1 — ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал

Автор для корреспонденции: Самкович Елена Владиславовна; **e-mail**: e.samkovich@mail.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что изучение особенностей васкуляризации меланомы хориоидеи (MX) с использованием современных методов инструментальной диагностики представляет не только диагностическую значимость, но и определяет выбор лечебной тактики и позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса. **Цель.** Изучить диагностические возможности различных методов исследования в визуализации неоваскулярной сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров. Материал и методы. 45 пациентов (45 глаз) с МХ (19 мужчин, 26 женщин), в возрасте от 22 до 84 (56,03 ±15,29) лет выполнена комплексная диагностика с применением различных методов изучения кровоснабжения опухоли: ультразвуковое исследование (УЗДГ) в режиме цветового допплеровского картирования, ангиография с применением красителя индоцианина зелёного (ИАГ) и спектральная оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А). **Результаты.** Установлена различная диагностическая значимость инструментальных методов идентификации неоваскулярной сосудистой сети при «малых» и «средних» МХ: ангиография с индоцианином зеленым – 89%, ОКТ ангиография – 71%, УЗДГ – 77%. При «малых» МХ в выявлении кровоснабжения опухоли высокой диагностической информативностью отличаются ангиография с индоцианином зеленым (83%) и ОКТ-ангиография (79%), при этом с достоверно более высокой частотой диагностирован первый тип ангиоархитектоники неоваскулярного русла. При «средних» МХ информативность ангиографии с индоцианином зеленым и УЗДГ была высоко значимой и позволила диагностировать сосудистую сеть во всех исследуемых случаях. Для МХ данных размеров характерно наличие преимущественно II-го типа ангиоархитектоники (81%) при котором достоверно чаще определялся гиперваскулярный характер кровотока. Заключение. Результаты данного исследования демонстрируют, что применение комплексного диагностического подхода обеспечивает высокую диагностическую значимость в изучении кровоснабжения МХ, что определяет перспективность продолжения данного исследования с целью детального изучения ангиоархитектоники меланомы хориоидеи.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, ультразвуковое исследование в режиме цветового допплеровского картирования, ультразвуковое исследование в офтальмологии, офтальмоонкология, кровоснабжение меланомы хориоидеи, ангиоархитектоника меланомы хориоидеи, ангиография с индоцианином зеленым, оптическая когерентная томография ангиография

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-1-13

Для цитирования: Панова И. Е., Самкович Е. В. Комплексная диагностическая технология оценки кровоснабжения начальных стадий меланомы хориоидеи. *Медицина* 2021; 9(1): 1-13.



Введение

Меланома хориоидеи (МХ) относится к солидным опухолям, развитие которой возможно как de novo, так и вследствие злокачественной трансформации невусных клеток [1,2,3]. Ещё более 100 лет назад Р. Вирховым установлено, что в области растущих солидных опухолей наблюдается пролиферация кровеносных сосудов [4]. В 1974 г. J. Folkman с соавторами констатировал, что солидная опухоль не может вырасти более чем на 2 мм в высоту, не построив собственную сосудистую сеть, так как её вертикальный рост непосредственно зависит от ангиогенеза [5,6].

Диагностика МХ, как и любой другой опухоли, основывается на данных анамнеза, клинической картине и результатах инструментального обследования. Диагностика начальной меланомы хориоидеи для клинициста представляет, как правило, определенные сложности. В определении диагноза значительная роль отводится инструментальным методам: ангиографии с контрастом, оптической когерентной томографии-ангиографии, ультразвуковой допплерографии, направленным на изучение кровоснабжения МХ [7,8].

Применение современных диагностических методик позволяет уловить самые незначительные изменения в состоянии опухоли и её кровоснабжении [9,10]. Метод флуоресцентной ангиографии был одним из первых в области определения неоваскулярной сети МХ. Приоритет в изучении данного вопроса в нашей стране принадлежит офтальмоонкологической школе академика РАН, профессора А.Ф. Бровкиной, в работах которой показана высокая информативность метода в диагностике, выявлены отличительные особенности ангиографической картины при внутриглазных опухолях различной природы [1,11]. Перспективность применения ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ), в отличии от флуоресцентной ангиографии (ФАГ), определяется отличительными характеристиками данного контраста (высокая молекулярная масса, пик поглощения), способствующими легкому проникновению красителя через большинство глазных тканей и задержке его ликеджа через фенестрированные хориокапилляры, позволяет визуализировать что детально ангиоархитектонику сосудистой сети [12-15].

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием режимов цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) допплеровского картирования (УЗДГ) в изучении кровоснабжения меланомы начал широко применяться с 90-х годов. Данный метод исследования даёт возможность неинвазивно оценить не только размеры, структуру, контуры, форму опухоли, но и исследовать её гемодинамические характеристики. Работы различных авторов демонстрируют диагностические возможности применения УЗДГ и его важность в оценке эффективности лечения и прогнозе риска генерализации [16-21].

Развитие оптической когерентной томографии обусловило появление нового метода неинвазивной диагностики — ОКТ-ангиографии, который в ряде случаев позволяет изучать



сосудистую сеть МХ с определением уровня залегания сосудов, оценки их структуры и формы [22-24].

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале офтальмоонкологов имеется целый арсенал методов исследования, которые позволяют оценить, как ангиоархитектонику опухоли, так и судить о характере кровоснабжения и гемодинамических характеристиках кровотока.

Цель исследования

Представляется перспективным изучение диагностических возможностей различных методов исследования в визуализации неоваскулярной сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров, что и явилось **целью данного исследования**.

Материал и методы

В рамках данного исследования у 45 пациентов (45 глаз) с МХ (19 мужчин, 26 женщин), в возрасте от 22 до 84 (56,03 ±15,29) лет выполнена комплексная диагностика с применением различных методов изучения кровоснабжения опухоли.

На момент обследования проминенция опухолей составляла от 0,6 мм до 5 мм (средняя проминенция 2,71±1,35), диаметр основания от 4,1 мм до 15,2 мм (средний диаметр 9,13±2,79). Все больные с учётом метрических характеристик, согласно классификации J. Shields (1983) [25], были разделены на 2 группы. І группу («малые» МХ) составили больные с проминенцией опухоли от 0,6 мм до 3,0 мм (n= 29), ІІ группу («средние» МХ)— от 3,1 до 4,6 мм (n=16).

Ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7io в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (ALARA), в режиме интенсивности акустического сигнала, установленном ограничения ДЛЯ офтальмологических исследований (механический индекс MI≤0,23, тепловой индекс TI \leq 1,0, $I_{\text{spta},3}$ < 50 мВт/см³ согласно «Руководству пользователя» к Affinity 50) с минимальным временем экспозиции. Выполнялось серошкальное сканирование (В-режим) глазного яблока и орбиты, с помощью которого определяли локализацию, форму, размеры опухоли (проминенцию, диаметр основания). В режиме дуплексной допплерографии с применением цветового допплеровского картирования энергии допплеровского сигнала устанавливали отсутствие или наличие сосудистой сети, и при её обнаружении визуально оценивали характер сосудистого рисунка, степень васкуляризации, особенности сосудистого русла опухоли.



Ангиография с индоцианином зеленым выполнена на гейдельбергском ретинальном ангиографе-2, HRA-2 «Heidelberg Retina Angiograph-2 + OCT» по стандартному протоколу исследования. В качестве контраста использовался индоцианин зеленый-пульсион 25 мг (Indocyanine green-Pulsion, производитель — BAG Health Care, GmbH, Германия, регистрационный номер — ЛП-001963 от 28.12.2012). По данным ИАГ оценивали наличие или отсутствие («немые» зоны) патологических сосудистых паттернов в проекции опухоли, их локализацию и тип: прямые, параллельные сосуды (в том числе с анастомозами), сосуды в форме арок, петель и сетей. Были изучены три фазы ИАГ: ранняя фаза заканчивалась первой минутой исследования, средняя фаза — с 1 по 10 минуту, поздняя фаза — после 10 минуты.

ОКТ-ангиография (ОКТ-А) проведена с помощью оптического когерентного томографа RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, CШA) с применением алгоритма split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) в режиме Angio Retina. Скорость сканирования составляла более 70 000 сканов в 1 с, проводили En-Face-сканирование сетчатки во фронтальной плоскости. Размер зоны сканирования составлял 6×6 мм. При анализе сканов ОКТ-А уровень расположения слоя сканирования (En-Face) выставлялся в четырех режимах (поверхностное сосудистое сплетение, глубокое сосудистое сплетение, наружные слои сетчатки, слой хориокапилляров) с анализом локализации, формы, степени визуализации размеров сетей новообразованных сосудов на уровне хориокапилляров.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 10. Категориальные данные были описаны с помощью частот и процентов от общего числа наблюдений в группе, для их статистического анализа был применен метод таблиц сопряженности и точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью данной работы на первом этапе исследования были изучены возможности визуализации неоваскулярной сосудистой сети МХ малых и средних размеров при проведении УЗДГ, ИАГ и ОКТ-А. Результаты данного исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота идентификации сосудистой сети «малых» и «средних» МХ при проведении УЗДГ, ИАГ, ОКТ-А

Диагностические методы	Малые МХ абс. (%)	Средние МХ абс. (%)	P-value	Bcero aбс. (%)
УЗДГ	25/42 (60%)	31/31 (100%)	p= 0.00002	56/73 (77%)
ИАГ	24/29 (83%)	16/16 (100%)	p = 0.079	40/45 (89%)
OKT – A	23/29 (79%)	9/16 (56%)	p = 0,168	32/45 (71%)



Как видно из результатов, представленных в таблице 1, частота определения сосудистой сети по данным УЗДГ составила 77%, по данным ИАГ — 89%, при ОКТ-А частота определения сосудистой сети была установлена у 32 из 45 (71%) пациентов.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что при «средних» МХ информативность УЗДГ и ИАГ была сопоставимо высокой и позволила диагностировать сосудистую сеть во всех исследуемых случаях, в то время как при проведении ОКТ-А только в половине исследуемых случаев, что, возможно, обусловлено техническими особенностями прибора и методологией сканирования, так как известно, что возможности данного метода могут быть ограничены размерами, степенью пигментации, а также наличием субретинального экссудативного компонента, что приводит к экранированию глубжележащих структур [22,23].

При «малых» меланомах хориоидеи ИАГ и ОКТ-А достоверно были более информативным методами идентификации сосудистой сети, чем УЗДГ. Так по данным УЗДГ внутриопухолевый кровоток определялся у 60% больных, в то время как по данным ИАГ собственная сосудистая сеть была выявлена у 24 из 29 больных (83%), а при проведении ОКТ-А у 23 из 29 пациентов.

Признаки сосудистой сети по данным ИАГ появлялись в самом начале исследования (до первой минуты) одновременно с заполнением сосудов хориоидеи. В позднюю фазу исследования, в зоне опухоли визуализировалась поздняя гиперфлюоресценция и в ряде случаев продолжали визуализироваться патологические сосудистые паттерны.

Далее был проведён детальный сравнительный анализ определяемых сосудистых ангиографических паттернов в соответствии с классификацией R. Folberg (2000) [26], которым было предложено 2 основных типа, включающих различные варианты:

- І тип: опухоли, которые содержат параллельные с пересечением каналы, параллельные и изолированные прямые каналы;
- II тип: опухоли, которые содержат сети, петли, арки с ветвлениями или арки без ветвления.

Частота ангиографических паттернов, выявленных при МХ малых и средних размеров, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Частота типов ангиографических паттернов меланомы хориоидеи малых и средних размеров при проведении ИАГ

Типы паттернов	MX(малые) n=29	MX (средние) n=16	P-value	Bcero n = 45
I тип	17 (59%)	3 (19%)	p = 0.013	20 (44%)
II тип	12 (41%)	13 (81%)	p = 0.013	25 (56%)



Как следует из таблицы 2, частота выявления І типа ангиоархитектоники «малых» и «средних» МХ составила 44%; ІІ тип строения сосудистой сети определялся в 56% случаев. При этом обращает внимание, что при «малых» МХ достоверно чаще (59%) был диагностирован І ангиографический тип, представленный прямыми и параллельными сосудами, а также аваскулярными «немыми» зонами в то время, как при средних МХ достоверно чаще определялся ІІ тип неоваскуляризации (81%) с развитием сосудов в виде арок, петель и сетей. Установленные закономерности находятся в полном соответствии с литературными данными, которые свидетельствуют, что бОльшие размеры опухолей и ангиографическая картина в виде петель, арок и сетей характеризуется более неблагоприятным витальным прогнозом [2,12,26].

Клиническая характеристика меланомы хориоидеи малых и средних размеров при типах ангиоархитектоники опухоли представлена в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика меланомы хориоидеи малых и средних размеров при ангиографических типах опухоли

Показатель	I тип, n=20 aбс (%)	II тип, n=25 aбc (%)	P-value	Всего, n=45 абс (%)		
Степень пигментации:						
Слабопигментированные и беспигментные	3 (15%)	14 (56%)	p= 0.004	17 (38%)		
Умереннопигментированные	13 (65%)	11 (44%)	p= 0.159	24 (53%)		
Густопигментированные	4 (20%)	0		4 (9%)		
Локализация опухоли:						
Юкстапапиллярная	5 (25%)	3 (12%)	p= 0,258	8 (18%)		
Задний полюс	14 (70%)	19 (76%)	p= 0,652	33 (73%)*		
Периферические отделы	1 (5%)	3 (12%)	p= 0,413	4 (9%)		

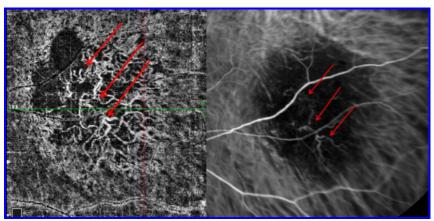
Примечание. n-число наблюдений,*p<0,05 — при сравнении группы всего относительно локализации опухоли в заднем полюсе глазного яблока

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 3, достоверно чаще — у 33 из 45 пациентов (73%) МХ располагалась в заднем полюсе глаза с умеренной степенью пигментации опухоли (53%). Сравнительный анализ зависимостей степени пигментации и локализации опухоли от типа строения сосудистой сети показал, что второй тип неоваскуляризации, представленный петлями, арками и сетями достоверно чаще (56%) встречался при беспигментных и слабопигментированных новообразованиях. Вероятно, данный факт объясняется бОльшей проминенцией опухолей и более высокой степенью визуализации сосудистой сети вследствие отсутствия экранирующего эффекта пигмента.



Сопоставимость типов сосудистых паттернов в оценке ангиоархитектоники сосудистой сети при применении ОКТ-ангиографии и ИАГ имела место у 80% (n=32) пациентов. Так, на рисунке 1 представлен клинический пример малой МХ с высотой опухоли 0,8 мм, который демонстрирует высокую информативность ОКТ-А в сравнении с ИАГ, в ходе которых было получено полное соответствие определяемых сосудистых структур.

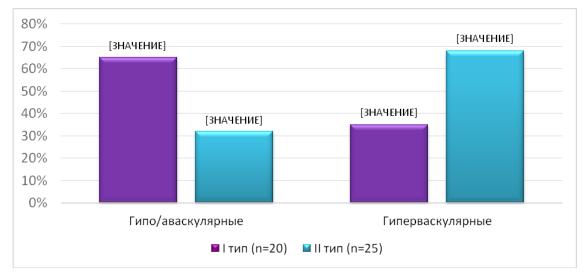
Рис. 1. Полное соответствие определяемых сосудистых структур, идентифицированных по ИАГ и ОКТ-А (патологические паттерны в виде «сетей» выделены стрелками).



Для проведения параллелей между вариантом ангиоархитектоники и типом васкуляризации был выполнен сравнительный анализ оценки типов васкуляризации МХ, определяемых при проведении УЗДГ в зависимости от ангиографических типов, диагностированных по данным ИАГ (рисунок 2).

По наличию и плотности распределения цветовых картограмм (ЦК) потоков крови в ходе проведения УЗДГ были исследованы следующие варианты МХ: аваскулярный (1) — отсутствие ЦК в проекции МХ, гиповаскулярный (2) — единичные ЦК потоки в проекции опухоли и гиперваскулярный (3) — множественные ЦК потоки в проекции опухоли.

Puc. 2. Характер васкуляризации меланомы хориоидеи малых и средних размеров в зависимости от ангиографических типов опухоли

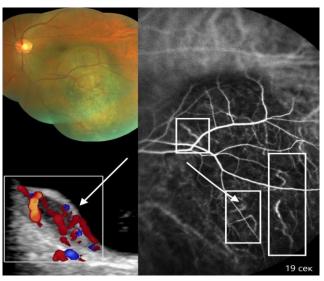


Примечание: p=0,037* достоверность различий между типами при гипо/аваскулярном характере кровотока, p=0,027** достоверность различий между типами при гиперваскулярном характере кровотока



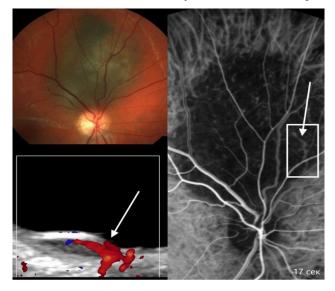
Изучение характера васкуляризации МХ при различных ангиографических типах опухоли (рис. 2) позволило выделить следующую закономерность. При первом ангиографическом типе опухолей достоверно чаще диагностировались гипо- и аваскулярные новообразования (65%), в то время как при втором типе ангиоархитектоники, характеризующегося появлением сосудов в виде арок, петель и сетей достоверно чаще определялся гиперваскулярный характер кровотока — 68%. Так, на рисунке 3 представлена картина гиперваскулярной меланомы хориоидеи с проминенцией опухоли 3 мм, где в ходе проведения УЗДГ определялось множество цветовых потоков, а по данным ИАГ в ранней фазе исследования (19 сек.) были диагностированы множественные патологические сосудистые паттерны в виде «арок с ветвлением».

Рис. 3. Меланома хориоидеи. Гиперваскулярный тип по данным УЗДГ. В ранней фазе ИАГ (19 сек) определяются патологические сосудистые паттерны («арки с ветвлением»). ІІ тип ангиоархитектоники опухоли.



Клинический пример, представленный на рисунке 4, наглядно демонстрирует установленную закономерность между гиповаскулярным характером кровотока по данным УЗДГ с первым ангиографическим типом опухоли, представленным единичным сосудом в виде «прямого» канала.

Рисунок 4. Меланома хориоидеи юкстапапиллярной локализации. Гиповаскулярный тип по данным УЗДГ. В ранней фазе ИАГ (17 сек) определяется единичный сосудистый паттерн в виде «прямого» канала. І тип ангиоархитектоники опухоли.





Выводы

- 1. Установлена различная диагностическая значимость инструментальных методов идентификации неоваскулярной сосудистой сети при «малых» и «средних» МХ: ангиография с индоцианином зеленым 89%, ОКТ-ангиография 71%, УЗДГ 77%.
- 2. При «малых» МХ в выявлении кровоснабжения опухоли высокой диагностической информативностью отличаются ангиография с индоцианином зеленым (83%) и ОКТ-ангиография (79%), при этом с достоверно более высокой частотой диагностирован первый тип ангиоархитектоники неоваскулярного русла.
- 3. При «средних» МХ информативность ангиографии с индоцианином зеленым и УЗДГ была высоко значимой и позволила диагностировать сосудистую сеть во всех исследуемых случаях. Для МХ данных размеров характерно наличие преимущественно ІІ-го типа ангиоархиоархитектоники (81%) при котором достоверно чаще определялся гиперваскулярный характер кровотока.

Литература

- 1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002.
- 2. Зиангирова, Г.Г., Лихванцева Г.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово, 2003. 455 с.
- 3. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. М.: РАМН, 2006. 153 с.
- 4. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005.
- 5. Folkman J. Tumor angiogenesis. Advances in cancer research. Academic Press. 1974: 331-358. doi:10.1016/S0065-230X(08)60058-5
- 6. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. *Патологическая физиология* 1998; 3: 25-44.
- 7. Панова И.Е., Самкович Е.В., Мелихова М.В., Григорьева Н.Н. Ангиография с идоцианином зеленым в диагностике новообразований хориоидеи. *Вестник офтальмологии* 2020; 136(5): 5-13.doi: 10.17116/oftalma20201360515
- 8. Самкович Е.В., Панова И.Е. Ультразвуковое исследование в режиме цветового допплеровского картирования в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи. *Медицина* 2020; 8(1): 125-135. doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-125-135
- 9. Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014; 130(6): 13-19.
- 10. Shields C.L., Sioufi K., Fuller T., Higgins T. et al. Which tumor, what imaging modality. Retina Today2016; 57-64.
- 11. Бровкина А.Ф. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидеи. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(4): 68-76.



- 12. Mueller A.J., Bartsch D.U., Folberg R. et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116:31-33.doi: 10.1001/archopht.116.1.31
- 13. Atmaca L.S., Batioğlu F., Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Japanese journal of ophthalmology* 1999; 43(1): 25-30. *doi:* 10.1016/S0021-5155(98)00059-8
- 14. Kubicka-Trzaska A., Starzycka M., Romanowska-Dixon B. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumours. *Ophthalmologica* 2002; 216(5): 316-319. *doi:* 10.1159/000066177
- 15. Shiraki K., Moriwaki M., Yanagihara N., Kohno T. et al. Indocyanine green angiograms of choroidal nevi: Comparison between confocal and nonconfocal scanning ophthalmoscope and fundus video camera. *Japanese journal of ophthalmology* 2001; 45(4): 368-374. *doi:* 10.1016/S0021-5155(01)00362-8
- 16. Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г. Ангиоархитектоника увеальных меланом. *Офтальмология* 2005; 2(1): 37-40.
- 17. Лелюк В. Г., Бровкина А. Ф., Амирян А. Г. и др. Комплексное ультразвуковое исследование при увеальной меланоме. Эхография. 2004; 5(2): 166.
- 18. Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г Особенности кровоснабжения юкстапапиллярных увеальных меланом. *Клиническая офтальмология* 2004; 3: 122.
- 19. Катькова Е.А. Диагностический ультразвук. Офтальмология: практическое руководство. М.: ООО "Фирма СТРОМ", 2002. 122 с.
- 20. Нероев В.В., Киселёва Т.Н. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей. 1-е изд. М.: Издательство ИКАР, 2019. 324 с.
- 21. Самкович Е.В., Мелихова М.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети пигментированных новообразований хориоидеи. *Современные технологии в офтальмологии* 2019; 4(29): 223-227.
- 22. Lumbroso B., Huang D., Jia Y., Fujimoto J.A., Rispoli M. Clinical guide to Angio OCT. Jaypee; 2014.
- 23. Valverde-Megías A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina* 2016; 7(19): 731-740. *doi:* 10.1097/IAE.000000000001233
- 24. Pellegrini M., Corvi F., Invernizzi A., Ravera V., et al. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: an analysis of 22 consecutive cases. *Retina*. 2019; 39(8): 1510-1519. *doi:* 10.1097/IAE.000000000002205
- 25. Shields J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors. St. Louis. C.V. Mosby. 1983. Pp. 279-321.
- 26. Folberg R., Hendrix M.J.C., Maniotis A.J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *The American journal of pathology.* 2000; 156(2): 361-381. *doi:* 10.1016/S0002-9440(10)64739-6



Complex Diagnostic Technology for Assessing Blood Supply in the Initial Stages of Choroidal Melanoma

Panova I. E.¹

Doctor of Medicine, Professor, Vice-Director for Research

Samkovich E. V.¹

Junior Researcher, Ophtalmologist, ORCID 0000-0002-5573-5712

1 – S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution, St. Petersburg Branch, Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding Author: Samkovich Elena; e-mail: e.samkovich@mail.ru

Conflict of interest. None declared. **Funding.** The study had no sponsorship.

Abstract

To date, there is no doubt that the study of the features of vascularization of choroidal melanoma using modern methods of instrumental diagnostics is not only of diagnostic value, but also determines the choice of treatment tactics and allows predicting the course of the tumor process. Purpose. To study the diagnostic capabilities of various research methods in visualization of the neovascular network of small and medium-sized choroidal melanoma. Material and methods. 5 patients (45 eyes) with choroidal melanoma (19 men, 26 women), aged 22 to 84 (56.03 ±15.29) years, underwent complex diagnostics using various methods of studying the blood supply to the tumor: ultrasound in the color Doppler mode mapping, indocyanine green angiography and spectral optical coherence tomography-angiography. Results. The different diagnostic significance of instrumental methods for the identification of neovascular vasculature in "small" and "medium" choroidal melanomas was established: indocyanine green angiography - 89%, OCT angiography - 71%, ultrasound - 77%. In case of "small" choroidal melanomas, indocyanine green angiography (83%) and OCT angiography (79%) are highly diagnostic in detecting tumor blood supply, while the first type of angioarchitectonics of the neovascular bed was diagnosed with a significantly higher frequency. In case of "medium" melanoma of the choroid, the informative value of angiography with indocyanine green and ultrasound examination was highly significant and made it possible to diagnose the vascular network in all the cases studied. Choroidal melanomas of these sizes are characterized by the presence of predominantly the second type of angioarchitectonics (81%), in which the hypervascular nature of blood flow was significantly more often determined. Conclusion. The results of this study demonstrate that the use of an integrated diagnostic approach provides a high diagnostic value in the study of blood supply to choroidal melanoma, which determines the prospects for continuing this study with the aim of a detailed study of the angioarchitectonics of choroidal melanoma.

Keywords: choroidal melanoma, Doppler ultrasound imaging, ultrasound in ophthalmology, ophthalmic oncology, blood supply to choroidal melanoma, angioarchitectonics of choroidal melanoma, indocyanine green angiography, optical coherence tomography angiography

References

- 1. Brovkina A.F. Oftal'moonkologija. Rukovodstvo dlja vrachej [Ophthalmooncology. Guidelines for physicians]. Moscow: Meditsina, 2002. (In Russ.)
- 2. Ziangirova G. G., Likhvantseva V. G. Opukholi sosudistogo trakta glaza [Tumors of the vascular tract of the eye].M.: Poslednee slovo; 2003.(In Russ.)
- 3. Vazhenin A.V., Panova I.E. Izbrannye voprosy onkooftal'mologii [Selected issues of oncoophthalmology]. Moscow: RAMN, 2006 (In Russ.)



- 4. Pal'tsev M. A., Anichkov N. M. Atlas patologii opukholei cheloveka. [Atlas of pathology of human tumors] M.: Meditsina; 2005. (In Russ.)
- 5. Folkman J. Tumor angiogenesis. Advances in cancer research. *Academic Press*. 1974;(19):331-358. *doi:* 10.1016/S0065-230X(08)60058-5
- Lichtenstein A. V., Shapot V. S. Opuholevyj rost: tkani, kletki, molekuly [Tumor growth: tissues, cells, molecules]. Patologicheskaja fiziologija [Pathological physiology] 1998; 3: 25-44. (In Russ.)
- 7. Panova I.E., Samkovich E.V., Melikhova M.V., Grigorieva N.N. Angiografija s idocianinom zelenym v diagnostike novoobrazovanij horioidei [Angiography with idocyanine green in the diagnosis of choroidal neoplasms]. *Vestnik oftal'mologii* [Bulletin of Ophthalmology] 2020;136(5):5-13. doi:10.17116/oftalma20201360515 (In Russ.)
- 8. Samkovich E.V., Panova I.E. Ul'trazvukovoe issledovanie v rezhime cvetovogo dopplerovskogo kartirovanija v izuchenii krovosnabzhenija melanomy horioidei [Ultrasound examination in the mode of color Doppler mapping in the study of blood supply to choroidal melanoma]. *Medicina [Medicine]* 2020; 8 (1): 125-135. *doi:* 10.29234/2308-9113-2020-8-1-125-135 (In Russ.)
- 9. Brovkina A. F., Panova I. E., Saakjan S. V. Oftal'moonkologija: novoe za poslednie dva desjatiletija [Ophthalmic oncology: new in the last two decades]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2014; 130 (6):13-19. (In Russ.)
- 10. Shields C.L., Sioufi K., Fuller T., Higgins T. et al. Which tumor, what imaging modality. Retina Today. 2016; 57-64.
- 11. Brovkina A.F. Differencial'naja diagnostika melanomy horioidei. [Differential diagnosis of choroidal melanoma]. *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmic statements]* 2008; 1 (4). (In Russ.)
- 12. Mueller A.J., Bartsch D.U., Folberg R. et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol*.1998; 116: 31-33.*doi*: 10.1001/archopht.116.1.31
- 13. Atmaca L. S., Batioğlu F., Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Japanese journal of ophthalmology*.1999; 43(1): 25-30. *doi:* 10.1016/S0021-5155(98)00059-8
- 14. Kubicka-Trzaska A., Starzycka M., Romanowska-Dixon B. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumours. *Ophthalmologica* 2002; 216(5): 316-319. *doi:* 10.1159/000066177
- 15. Shiraki K., Moriwaki M., Yanagihara N., Kohno T. et al. Indocyanine green angiograms of choroidal nevi: Comparison between confocal and nonconfocal scanning ophthalmoscope and fundus video camera. *Japanese journal of ophthalmology.* 2001; 45(4): 368-374. *doi:* 10.1016/S0021-5155(01)00362-8
- 16. Amiryan A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G. Angioarhitektonika uveal'nyh melanoma [Angioarchitectonics of uveal melanomas]. *Oftal'mologija [Ophthalmology]* 2005; 2 (1): 37-40. (In Russ.)
- 17. Lelyuk V. G., Brovkina A. F., Amiryan A. G. et al. Kompleksnoe ul'trazvukovoe issledovanie pri uveal'noj melanome. [Complex ultrasound examination in uveal melanoma]. *Jehografija* [Echography]2004; 5 (2): 166. (In Russ.)
- 18. Brovkina AF, Amiryan AG, Lelyuk VG Osobennosti krovosnabzhenija jukstapapilljarnyh uveal'nyh melanom. [Features of blood supply to juxtapapillary uveal melanomas]. *Klinicheskaja oftal'mologija. [Clinical ophthalmology]:* 2004; 3: 122 (In Russ.)
- 19. Katkova E.A. Diagnosticheskij ul'trazvuk. Oftal'mologija: prakticheskoe rukovodstvo. [Diagnostic ultrasound. Ophthalmology: a practical guide]. M., LLC "Firm STROM." 2002; 122. (In Russ.)



- 20. Neroev V.V., Kiseleva T.N. Ul'trazvukovye issledovanija v oftal'mologii: Rukovodstvo dlja vrachej. 1-e izd [Ultrasound Research in Ophthalmology: A Guide for Physicians. 1st ed]. Moscow: Publishing house IKAR. 2019; 324.
- 21. Samkovich E.V., Melikhova M.V., Panova I.E. Vozmozhnosti identifikacii sosudistoj seti pigmentirovannyh novoobrazovanij horioidei [Possibilities of identification of the vasculature of pigmented neoplasms of the choroid]. Sovremennye tehnologii v oftal'mologii [Modern technologies in ophthalmology]. 2019; 4(29): 223-227. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-223-227 (In Russ.)
- 22. Lumbroso B, Huang D, Jia Y, Fujimoto JA, Rispoli M. Clinical guide to AngioOCT. Jaypee; 2014.
- 23. Valverde-Megías A, Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina* 2016; 7(19).*doi*: 10.1097/IAE.000000000001233
- 24. Pellegrini M., Corvi F., Invernizzi A., Ravera V., et al. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: an analysis of 22 consecutive cases. *Retina* 2019; 39(8): 1510-1519. *doi:* 10.1097/IAE.000000000002205
- 25. Shields J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors. St.Louis. CV Mosby. 1983: 279-321.
- 26. Folberg R., Hendrix M. J. C., Maniotis A. J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *The American journal of pathology* 2000; 156(2): 361-381. *doi:* 10.1016/S0002-9440(10)64739-6



Моделирование домашнего телемониторинга состояния здоровья в системе здравоохранения

Гельман В. Я.¹

д.т.н., профессор, кафедра медицинской информатики и физики

1 — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Гельман Виктор Яковлевич; **e-mail:** Viktor.Gelman@szgmu.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

В настоящее время домашний мониторинг здоровья пациентов с консультациями в отложенном режиме становится одним из основных методов телемедицины. Однако, недостаточность научных исследований препятствует широкому внедрению в практику здравоохранения домашнего мониторинга здоровья. В работе проведен анализ включения домашнего мониторинга здоровья пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами и иными состояниями, в существующую систему здравоохранения. Рассмотрен случай с консультациями врача в отложенном режиме. В результате математического моделирования мониторинга с учетом периодичности наблюдения, показано, что, чем надежнее домашний мониторинг выявляет критические состояния и меньше доля не выявляемых им состояний, тем реже требуется проводить стационарные наблюдения. Соответственно, при тех же затратах на диспансеризацию, можно существенно повысить качество диспансерных обследований. Предложены методы расчета периода между наблюдениями при заданной вероятности пропуска жизнеугрожающих состояний.

Ключевые слова: домашний мониторинг, телемониторинг, отложенный режим, математическое моделирование, вероятность критического состояния, период наблюдения

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-14-23

Для цитирования: Гельман В. Я. Моделирование домашнего телемониторинга состояния здоровья в системе здравоохранения. *Медицина* 2021; 9(1): 14-23.

Введение

В настоящее время регулярно проводится периодическое наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) и пациентов с высоким риском их развития. При этом периодический медицинский осмотр представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития [11].

Одним из основных способов проведения периодического наблюдения являются диспансеризация и диспансерное наблюдение, которые представляют собой мощные инструменты профилактики ХНИЗ [8]. Диспансеризация это комплекс мероприятий, включающий в себя профилактический медицинский осмотр и дополнительные методы



обследований, проводимых в целях оценки состояния здоровья (включая определение группы здоровья и группы диспансерного наблюдения) и осуществляемых в отношении определенных групп населения, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами и иными состояниями [11].

Диспансерное наблюдение проводится с определенной периодичностью. Целью диспансеризации является своевременное выявление, предупреждение осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактика и осуществление медицинской реабилитации пациентов. [11].

Наличие медицинских показаний для проведения диспансерного наблюдения, периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций), длительность диспансерного наблюдения, объем профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий определяются медицинским работником в соответствии с приказом Министерства здравоохранения «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [8], с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций.

Исторически и эволюционно сформировалась определенная периодичность наблюдения для разных пациентов и разных ситуаций.

Диспансерное наблюдение устанавливается для граждан в возрасте от 18 до 39 лет включительно 1 раз в 3 года, 40 лет и старше — 1 раз в год, для хронических больных: от раза в год до 4-х раз в год в зависимости от вида заболевания. Однако существуют ситуации, требующие более частого контроля. Частота наблюдения определяется риском развития тяжелого состояния [8].

К сожалению, диспансеризация населения встречает определенные трудности [3]. Низкая степень охвата диспансерным наблюдением обусловлена рядом причин: загруженностью участковых терапевтов, низкой приверженностью населения к профилактическим осмотрам, иными подобными причинами.

Учитывая данные обстоятельства, необходима разработка механизма, позволяющего снизить нагрузку на участковых врачей и одновременно увеличить охват соответствующих контингентов пациентов диспансерным наблюдением. Одна из наиболее очевидных моделей — модель домашнего мониторинга (дистанционного наблюдения), которая позволяет проводить контроль состояния большого количества пациентов одновременно.

Предполагается, что дистанционное наблюдение пациентов потенциально способно снизить количество обращений по поводу обострений и осложнений заболеваний, количество вызов скорой и неотложной медицинской помощи, количество случаев и дней временной нетрудоспособности.



Домашняя телемедицина — это удаленное проведение лечебных и диагностических мероприятий пациентам, проходящим курс лечения в домашних условиях, и, соответственно, это сбор, обработка данных измерений функциональных показателей, проводимых самостоятельно пациентами, и организация доступа к этим данным для врачей и медицинских консультантов.

Домашний мониторинг состояния здоровья в последнее время получил широкое распространение. Все чаще используется регистрация различных показателей состояния здоровья в домашних условиях. Как правило, этим занимаются люди, активно следящие за своим здоровьем, и люди, страдающие хроническими заболеваниями. Измеряются и регистрируются частота сердечных сокращений, артериальное давление крови, температура тела, содержание сахара в крови и другие показатели. Часто информация параллельно передается на смартфон пациента. Соответствующие приборы широко распространены и свободно продаются в торговой сети, например, в аптеках.

Дистанционные системы домашнего мониторинга отличаются по способу его проведения. Существуют системы, функционирующие: а) в режиме реального времени (on-line) и б) в отложенном режиме (off-line).

В ходе развития телемедицины начали появляться специализированные мониторные системы реального времени, ориентированные на конкретные заболевания с передачей информации о состоянии больного в лечебно-профилактические учреждения и лечащему врачу, в частности, с применением автоматических или полуавтоматических механизмов обработки данных. Здесь уже становится возможным осуществлять лечение пациентов в режиме on-line. В реальном времени медицинские приборно-компьютерные системы осуществляют сбор и передачу данных о текущем состоянии пациента (информацию о температуре тела, артериальном и парциальном давлении, ЭКГ и функции дыхания) в лечебно-профилактическое учреждение для дальнейшей обработки специалистами. Это важно для больных, нуждающихся в регулярных и частых обследованиях. Технические вопросы здесь в целом решены. Однако, существуют проблемы в решении организационных вопросов.

Не совсем ясно, как совместить существующую систему здравоохранения с использованием домашних мониторных систем? Обычно этот вопрос остается в тени. Например, в режиме on-line предполагается, что информация передается лечащему врачу, на его смартфон или как-то иначе [10], и далее все вопросы лечения решаются сами собой. Основное внимание сосредоточено на организации линий связи и передаче информации. Все это, наряду со сложностью реализации, существенно осложняет внедрение систем дистанционного мониторинга в реальном времени.

В отложенном режиме анализ состояния и назначение лечения хронических больных и пациентов, заботящихся о здоровье, происходят при диспансеризации или очередном посещении лечащего врача. В режиме off-line домашняя телемедицина в настоящее



время используется достаточно широко: это и различные мониторы (например, Холтеровские), самостоятельная периодическая регистрация различных параметров (АД, ЧСС, сахар крови, температура и т.д.) с дальнейшей оценкой параметров врачомспециалистом.

Для консультаций в отложенном режиме измерение показателей здоровья и их регистрация осуществляется пациентом (или членом семьи) самостоятельно, с помощью соответствующего прибора, например, регулярное измерение температуры тела термометром с последующим сохранением результатов.

Системы домашнего мониторинга в реальном времени пока не являются широко распространенными. Их применение находится в стадии исследования. В то же время, можно сказать, что домашний мониторинг с консультациями в отложенном режиме становится одним из основных методов телемедицины.

Недостаточность научных исследований в этой области препятствует широкому внедрению в практику здравоохранения домашнего мониторинга здоровья [7,12]. В отечественной литературе были обнаружены лишь единичные публикации по данной тематике [1,3,5,6].

Цель исследования

Целью настоящей работы является анализ включения домашнего мониторинга здоровья пациентов с консультациями в отложенном режиме в существующую систему здравоохранения, математическое моделирование мониторинга, в частности, учет периодичности наблюдения.

Материалы и методы исследования

Методологической основой исследования являлись анализ научных публикаций, экспертная оценка и обобщенный практический опыт при выявлении основных тенденций и проблем, возникающих при внедрении домашних телемедицинских систем в процесс оказания медицинской помощи хроническим больным, а также математическое моделирование процессов наблюдения (лечения) хронических больных с использованием домашнего мониторинга.



Результаты и их обсуждение

Ниже рассматривается ситуация домашнего мониторинга в режиме отложенного времени.

Общая схема выглядит следующим образом: осуществляются опорные тщательные медицинские обследования с большим периодом между ними и регулярные наблюдения по малому числу параметров постоянно (с высокой частотой дискретизации), что позволяет своевременно выявлять критические состояния для проведения более серьезного медицинского обследования.

Для постоянного наблюдения (домашнего мониторинга) выбираются наиболее значимые, репрезентативные параметры оценки состояния при хроническом заболевании. Например, при сахарном диабете — уровень глюкозы крови, при артериальной гипертонии — артериальное давление [2]. Это дает возможность выявления экстремальных состояний, раннего обнаружения угрозы их появления. Позволяет более гибко осуществлять назначения приема лекарственных препаратов.

При этом предполагается высокая вовлеченность пациентов в лечебно-профилактический процесс. Для этого пациент должен быть хорошо обучен и проинструктирован: о способах проведения домашнего мониторинга; об основных клинических проявлениях угрожающего состояния; о необходимости срочного вызова скорой помощи при их появлении; о простейших мероприятиях первой помощи, которые необходимо провести до прибытия бригады скорой помощи. Желательно, чтобы пациент был обеспечен необходимой памяткой по алгоритму действий при жизнеугрожающем состоянии, вероятность развития которого у пациента наиболее высокая (например, памятка для пациента «Неотложные меры самопомощи и взаимопомощи при развитии острых жизнеугрожающих заболеваний (состояний)» представлена в Приложении 2 к «Профилактика национальным рекомендациям хронических неинфекционных заболеваний» [9]).

Рассмотрим упрощенную математическую модель мониторинга состояния пациента.

Будем считать, что при периодическом (диспансерном) обследовании выявляются все возможные жизнеугрожающие состояния и осуществляется прогноз их наступления. При замерах показателей при домашнем мониторинге выявляются только некоторые, наиболее вероятные угрожающие состояния при данном хроническом заболевании.

Предполагаем равномерное распределение вероятности появления критического состояния у пациента при отсутствии наблюдения.

Случай отсутствия домашнего мониторинга. Рассмотрим случай системы наблюдения пациента без домашнего мониторинга.



При равномерном распределении вероятности появления критического состояния у пациента при отсутствии наблюдения, вероятность появления критического состояния $p_{\rm kp}$ за время t равна:

$$p_{KP}(t) = f t$$

где f — плотность вероятности равномерного распределения вероятности появления критического состояния при отсутствии наблюдения.

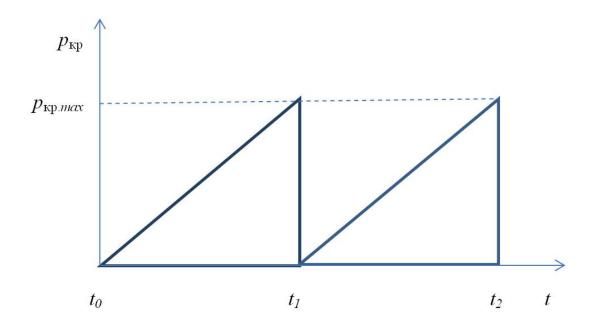
Максимальная вероятность появления критического состояния $p_{\kappa p.max}$ за период между двумя осмотрами врача равна:

$$p_{\text{kp.}max} = f T$$
,

где T — продолжительность периода между осмотрами.

Тогда вероятность пропуска появления критического состояния между наблюдениями пациента с хроническим заболеванием при периодическом наблюдении (например, диспансерном) представлена на рис. 1. Можно видеть, что чем больше период между наблюдениями, тем эта вероятность выше.

Рис. 1. Изменения вероятности пропуска критического состояния (при равномерном распределении вероятностей) между диспансерными обследованиями (моменты времени t_0 , t_1 и t_2) при отсутствии домашнего мониторинга.



Случай наличия домашнего мониторинга. В случае наличия домашнего мониторинга, в промежутках между врачебными обследованиями осуществляется достаточно частый контроль наиболее важного показателя (показателей) состояния хронического больного,



позволяющий выявлять критические состояния и их приближение. Однако, регистрация одного или нескольких показателей не может обеспечить контроль всех возможных критических состояний. Поэтому существует вероятность пропуска критического состояния, не выявляемого домашним мониторингом $p_{\text{кр.невыяв}}$.

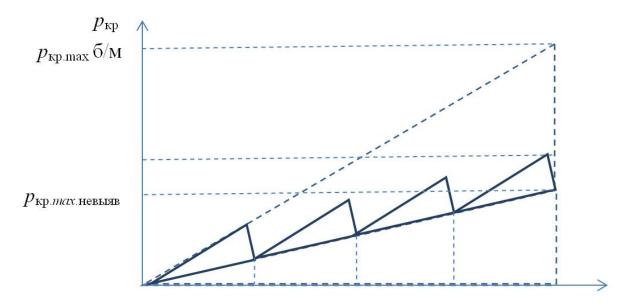
Соответственно, общая вероятность пропуска критического состояния ($p_{\rm кp}$) при домашнем мониторинге равна сумме

$$p_{\rm kp} = p_{\rm kp.moh} + p_{\rm kp.heвыяв}$$
,

где $p_{\text{кр.мон}}$ — вероятность пропуска критического состояния, выявляемого домашним мониторингом, при отсутствии наблюдения; $p_{\text{кр.невыяв}}$ — вероятность пропуска критического состояния, *не* выявляемого домашним мониторингом, при отсутствии наблюдения.

Тогда вероятность пропуска появления критического состояния между двумя стационарными наблюдениями пациента с хроническим заболеванием при домашнем мониторинге представлена на рис. 2.

Рис. 2. Изменения вероятности пропуска критического состояния между диспансерными обследованиями (моменты времени t_0 и t_1) при домашнем мониторинге (моменты времени t_{m1} , t_{m2} и t_{m3}). $p_{\text{кр.max}}$ б/м – максимальное значение вероятности пропуска критического состояния, если бы домашнего мониторинга не было.



При домашнем мониторинге возможно осуществлять достаточно частый контроль наиболее важного показателя (показателей), позволяющего выявлять критические состояния и их приближение. При малом периоде измерений максимальная вероятность пропуска критического состояния $p_{\text{кр.мон.max}}$ становится сравнительно небольшой.



Из рис. 2 можно видеть, что за счет домашнего мониторинга можно существенно увеличить период между стационарными наблюдениями у хронических больных. При одной и той же максимально допустимой вероятности пропуска критического состояния $(p_{\text{кр.max}})$ и достаточно высокой частоте измерений при домашнем мониторинге, когда максимальной вероятностью пропуска критического состояния $(p_{\text{кр.мон.max}})$ можно пренебречь, период между стационарными наблюдениями может быть увеличен в k раз

$$k = f / f_{HeBbigg}$$
,

где f — плотность вероятности пропуска критического состояния при отсутствии наблюдения, $f_{\text{невыяв}}$ — плотность вероятности пропуска критического состояния, не выявляемого домашним мониторингом.

Таким образом, чем надежнее домашний мониторинг выявляет критические состояния и меньше доля не выявляемых им состояний, тем реже требуется проводить стационарные наблюдения. Соответственно, при тех же затратах на диспансеризацию, можно существенно повысить качество диспансерных обследований.

Заключение

В работе проведен анализ включения домашнего мониторинга здоровья пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами и иными состояниями, в существующую систему здравоохранения. Рассмотрен случай с консультациями врача в отложенном режиме. В результате математического моделирования мониторинга с учетом периодичности наблюдения, показано, что, чем надежнее домашний мониторинг выявляет критические состояния и меньше доля не выявляемых им состояний, тем реже требуется проводить стационарные наблюдения. Соответственно, при тех же затратах на диспансеризацию, можно существенно повысить качество диспансерных обследований.

Литература

- 1. Атьков О.Ю., Кудряшов Ю.Ю., Довголевский Я.П. Перспективы использования телемедицинских технологий в системе кардиологической реабилитации и вторичной профилактики. *Профилактическая медицина*. 2013; 6: 4-8.
- 2. Бойцов С.А., Комков Д.С., Вальденберг А.В., Ровкина Е.И., Шипачев К.В., Гришанова Т.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Методика проведения дистанционного диспансерного наблюдения. Методические рекомендации. М.: ГНИЦПМ. 2015. 21 с.
- 3. Гельман В.Я., Дохов М.А. Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья. *Медицина*. 2020; 2: 50-60.



- 4. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014. 112 с.
- 5. Леванов В.М., Кирпичева И.С., Яшин А.А. Типичные ошибки при проведении телеконсультаций. *Медицинский альманах.* 2014; 1: 15-18.
- 6. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Внедрение телемедицинских технологий в реабилитационную практику современной системы здравоохранения. *Здравоохранение*. 2013; 8:106-114.
- 7. Осокина А.К., Щинова А.М., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Ноева Е.А., Барабанова Е.А. и др. Телемедицина: история и перспективы развития. *Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии.* 2019; 2: 111-120.
- 8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" [Электронный ресурс]. *Режим доступа*:http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904260046 (дата обращения 12.02.2021).
- 9. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. М.: ГНИЦПМ, 2013. С. 123.
- 10. Садыкова Е.В., Юлдашев З.М. Система удаленного мониторинга состояния здоровья и оказания экстренной медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями. Биотехносфера. 2017; 1: 2-7.
- 11. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-Ф3 (ред. от 22.12.2020) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021). *Режим* ∂оступа:http://www.consultant.ru/document/cons doc LAW 121895/ (дата обращения 12.02.2021).
- 12. Craig J., Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. *Journal of Telemedicine and telecare.* 2005; 11: 3-9.

Modeling of Health Status Home Telemonitoring in the Healthcare System

Gelman V. Ya.1

Doctor of Technical Sciences, Professor, Department for Medical Informatics and Physics

1 – North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding Author: Gelman Viktor; **e-mail:** Viktor. Gelman@szgmu.ru **Conflict of interest**. None declared. **Funding.** The study had no sponsorship.

Abstract

Currently, home monitoring of patients' health with delayed consultations is becoming one of the main methods of telemedicine. However, the lack of scientific research prevents the widespread introduction of home health monitoring into health care practice. The paper analyzes the inclusion of home health monitoring of patients suffering from chronic diseases, functional disorders and other conditions in the existing health care system. A case with a delayed doctor's consultation is considered. The mathematical modeling of monitoring was carried out considering the periodicity of observations. It is shown that the more reliable home monitoring detects critical conditions and the smaller the proportion of conditions not detected by it, the less often stationary observations are required. Accordingly, with the same expenses for clinical examination, the quality of examinations can be significantly improved. Methods for calculating the period between observations for a given probability of missing life-threatening conditions are proposed.



Key words: home monitoring, telemonitoring, delayed mode, mathematical modeling, probability of critical condition, observation period

References

- 1. At'kov O.Yu., Kudryashov Yu.Yu., Dovgolevskiy Ya.P. Perspektivy ispol'zovaniya telemedicinskih tekhnologij v sisteme kardiologicheskoj reabilitacii i vtorichnoj profilaktiki. [Prospects for the use of telemedicine technologies in the system of cardiological rehabilitation and secondary prevention]. *Profilakticheskaya meditsina* [*Prevention medicine*] 2013; 6: 4-8. (In Russ.)
- 2. Boytsov S.A., Komkov D.S., Valdenberg A.V., Rovkina E.I., Shipachev K.V., Grishanova T.G. Dispansernoe nablyudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami. Metodika provedeniya distancionnogo dispansernogo nablyudeniya. Metodicheskie rekomendacii. [Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases. Methodology for conducting remote dispensary observation. Guidelines]. Moscow: GNITsPM. 2015. (In Russ.)
- 4. Dispansernoe nablyudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami i pacientov s vysokim riskom ih razvitiya. Metodicheskie rekomendacii [Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients with a high risk of their development. Guidelines]. Ed. S.A. Boytsov and A.G. Chuchalin. Moscow: 2014. (In Russ.)
- 5. Levanov V.M., Kirpicheva I.S., Yashin A.A. Tipichnye oshibki pri provedenii telekonsul'tacij. [Typical errors during teleconsultations]. *Meditsinskiy al'manakh* [*Medical almanac*] 2014; 1: 15-18. (In Russ.)
- 6. Lyamina N.P., Kotel'nikova E.V. Vnedrenie telemedicinskih tekhnologij v reabilitacionnuyu praktiku sovremennoj sistemy zdravoohraneniya. [The introduction of telemedicine technologies in the rehabilitation practice of the modern healthcare system]. *Zdravookhranenie* [Healthcare] 2013; 8: 106-114. (In Russ.)
- 7. Osokina A.K., Shchinova A.M., Potekhina A.V., Filatova A.Yu., Noeva E.A., Barabanova E.A. et al. Telemedicina: istoriya i perspektivy razvitiya [Telemedicine: history and development prospects]. *Vestnik vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii [Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry]* 2019; 2: 111-120. (In Russ.)
- 8. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 29 marta 2019 g. № 173n "Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispansernogo nablyudeniya za vzroslymi". [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 29, 2019 No. 173n "On approval of the procedure for conducting dispensary observation of adults"]. *Available at:*http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904260046 *Accessed:* 12.02.2021 (In Russ.)
- 9. Profilaktika hronicheskih neinfekcionnyh zabolevanij. [Prevention of chronic non-communicable diseases]. Moscow: GNITsPM, 2013, p. 123. *Available at:* http://www.gnicpm. ru/309/14177/550251*Accessed:* 12.02.2021 (In Russ.)
- 10. Sadykova E.V., Yuldashev Z.M. Sistema udalennogo monitoringa sostoyaniya zdorov'ya i okazaniya ekstrennoj medicinskoj pomoshchi pacientam s hronicheskimi zabolevaniyami. [The system of remote monitoring of health status and emergency medical care for patients with chronic diseases]. *Biotekhnosfera* [*Biotechnosphere*] 2017; 1: 2-7. (In Russ.)
- 11. Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 22.12.2020) "Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2021). [Federal Law of November 21, 2011 N 323-FZ (as amended on December 22, 2020) "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" (as amended and supplemented, entered into force on 01.01.2021)]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Accessed: 12.02.2021 (In Russ.)
- 12. Craig J., Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. *Journal of Telemedicine and telecare.* 2005; 11: 3-9.



Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция: современный подход к лечению глаукомы

Петров С. Ю.¹

д.м.н., начальник, отдел глаукомы

Журавлева А. H.¹

к.м.н., научный сотрудник, отдел глаукомы

Косакян С. M.¹

к.м.н., врач, отдел глаукомы

Василенкова Л. В.1

к.м.н., научный сотрудник, отдел глаукомы

1 – ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Журавлева Анастасия Николаевна; **e-mail:** zh.eye@mail.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье представлена новая лазерная технология в лечении глаукомы с применением микроимпульсного лазера (MicroPulse). Описаны методика, оптимальные энергетические режимы, дифференциальные показания, противопоказания, сроки лазерного вмешательства, эффективность лечения, осложнения. Показан ряд преимуществ, альтернативность и безопасность данного метода в сравнении с другими традиционными лазерными циклодеструктивными вмешательствами. На основании описанных в литературе данных клинических и морфологических исследований сделан вывод о высокой эффективности и безопасности данной технологии в лечении первичной открытоугольной глаукомы на различных стадиях и рефрактерных форм глаукомы. Показана перспективность дальнейшего расширенного изучения микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции в лечении сочетанной с глаукомой патологии и других глазных заболеваний.

Ключевые слова: глаукома, рефрактерная глаукома, циклодеструктивные вмешательства, микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-24-35

Для цитирования: Петров С. Ю., Журавлева А. Н., Косакян С. М., Василенкова Л. В. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция: современный подход к лечению глаукомы. *Медицина* 2021; 9(1): 24-35.

Разработка циклодеструктивных вмешательств для лечения рефрактерной глаукомы ведется с 1930 гг. К первым подобным вмешательствам относятся криокоагуляция, бета-облучение и циклоэлектролиз [4,5,8,13,25]. В 1972 г. Весктап и соавт. выполнили первую транссклеральную циклофотокоагуляцию (ТСЦФК) рубиновым лазером (693 нм) [3]. Вгапсато и соавт. разработали аналогичную методику циклофотокоагуляции с использованием неодимового лазера на алюмоиттриевом гранате (Nd:YAG) с длиной волны 1064 нм. Эта методика имела меньше побочных эффектов, чем описанные ранее [7]. В 1990 гг. стандартным прибором для выполнения ТСЦФК стал полупроводниковый



диодный лазер (810 нм) благодаря своей портативности и относительно небольшой частоте осложнений [11]. В ходе данной манипуляции наконечником лазера проводят по склере («техника скольжения»), доставляя таким образом энергию транссклеральным путем к наружному пигментному слою эпителия цилиарного тела (ЦТ). Однако термальная энергия высокоэнергетического лазера должна быть доставлена до структур ЦТ, при этом «высокая» энергия повышает риск таких осложнений как: иридоциклит, гифема, гемофтальм, увеит, эндотелиально-эпителитальная дистрофия роговицы, гипертензия, отслойка сосудистой оболочки, гипотония вплоть до субатрофии глазного яблока, потери зрения и симпатической офтальмии [27]. Причинами подобных осложнений могут быть: неконтролируемость лазерной энергии, отягощенный анамнез. Также в экспериментальных исследованиях на кроликах было показано, что причиной гипотонии и субатрофии глазного яблока является послеоперационная ишемия, вызванная тромбозом сосудов ЦТ после транссклеральных процедур [18], что особенно выражено при уже имеющейся атрофии ЦТ. Учитывая вышеизложенное, данная методика применяется при рефрактерной глаукоме с низким зрением.

В 1992 г. Martin Uram предложил процедуру эндоскопической циклофотокоагуляции (ЭЦФК), которая выполняется из интраокулярного доступа, что обеспечивает хорошую визуализацию и, как следствие, прямую фотокоагуляцию цилиарного тела под эндоскопическим контролем [31]. Благодаря своей способности селективно доставлять лазерную энергию и более щадящему воздействию на ЦТ, ЭЦФК характеризуется меньшей частотой осложнений по сравнению с традиционной ТСЦФК [30]. С другой стороны, ЭЦФК следует расценивать как инвазивную процедуру, которая сопряжена как с техническими сложностями, так и с риском необратимой гипотонии.

В последние годы на первый план в лечении рефрактерной глаукомы выходит микроимпульсная циклофотокоагуляция (мЦФК), которая обеспечивает локальную доставку лазерной энергии с минимальным повреждением окружающих тканей. Это позволяет добиться сходного гипотензивного эффекта при меньшей частоте осложнений по сравнению с другими видами циклодеструктивных воздействий [29].

Механизм действия

В процессе ТСЦФК высокоинтенсивная лазерная энергия непрерывно поступает к цилиарному телу. Хотя ТСЦФК является эффективным способом снижения ВГД при рефрактерной глаукоме, она зачастую рассматривается как крайняя мера из-за присущего ей риска серьезных осложнений — снижения остроты зрения, гипотонии, симпатической офтальмии и субатрофии глазного яблока [15,20,24,26]. Эти осложнения считаются следствием повреждения окружающих тканей из-за рассеивания термальной энергии [23]. Ограничения классической методики привели к появлению новой технологии — микроимпульсной ТСЦФК (мЦФК), в процессе выполнения которой используется



специальный зонд, доставляющий серию повторяющихся импульсов лазерной энергии сверхмалой длительности к ЦТ в режиме «on-off». Во время цикла «on» световые импульсы (длина волны 810 нм) поглощаются меланином пигментного эпителия ЦТ. Во время цикла «off» соседние структуры остывают, что защищает их от термального повреждения [29]. Благодаря такому подходу, который позволяет более точно контролировать фототермические эффекты, окружающие ткани страдают меньше, а в результате снижается риск осложнений при сохранении гипотензивного эффекта [1,22,26,29,32].

Как и в случае ТСЦФК с непрерывным режимом излучения, снижение ВГД после мЦФК происходит в результате разрушения структур ЦТ, отвечающих за продукцию водянистой влаги, хотя специфические точки приложения действия излучения окончательно не определены. Результаты исследований методики классической ТСЦФК на животных свидетельствуют о том, что циклофотокоагуляция складчатой и плоской части ЦТ приводит к снижению ВГД за счет подавления выработки водянистой влаги и усиления увеосклерального оттока [23]. В случае мЦФК основной гипотензивный эффект достигается за счет усиления увеосклерального оттока, а также в результате избирательного повышения температуры в клетках пигментного эпителия ЦТ, что вызывает активацию внутриклеточных метаболических процессов, способствующих усилению внутриклеточного транспорта веществ, активации синтеза биологических факторов, резорбции жидкости, что, в конечном счете, приводит к снижению ВГД [10,19]. экспериментальных работах Баум О.И. (2016)было показано микроимпульсного лазера на гидропроницаемость склеры и структурные изменения фиброзной оболочки глазного яблока. В других работах показана способность лазера активировать фактор пигментного эпителия, обладающего антиангиогенной активностью (PEDF), а также нейропротекторными и нейротрофическими свойствами [10,19].

Методика

До настоящего времени методика мЦФК не стандартизована, но, в целом, процедура аналогична классической ТСЦФК. При этом, в отличие от первой, технология MicroPulse позволяет распределить непрерывный лазерный луч на последовательные импульсы — ширину (on time) и «интервал» (off time), что дает возможность контролировать фототермические эффекты в тканях. Во время on-time цикла лазерное излучение воздействует на ткань, off-time цикл позволяет охлаждать ткани до последующего импульса. В лазерах с непрерывной волной излучения температура контролируется путем регулирования хирургом продолжительности и мощности и лазерного воздействия.

После ретробульбарной или субтеноновой анестезии диодный лазерный зонд (длина волны 810 нм) располагают перпендикулярно лимбу, постоянно удерживая его в плотном контакте «эффект скольжения» [2]. Устанавливают режим микроимпульсного излучения с



заданной продолжительностью циклов «on» и «off». В большинстве рецензируемых публикаций рекомендуется рабочий цикл 31,3%, при котором продолжительность режима «on» составляет 0,5 мсек, а режима «off» — 1,1 мсек на цикл. Уровень энергии варьирует от 1600 мВт до 2000 мВт, чаще всего он составляет 2000 мВт. Наконечник перемещают по верхнему и/или нижнему лимбу по меридиану 180° или 360°, избегая позиций на 3 и 9 часах, чтобы не повредить сосудисто-нервные структуры цилиарного тела [16]. Продолжительность одной сессии варьирует в пределах от 100 сек. до 360 сек. [2,12,16,17,29].

Эффективность

Одно из последних рандомизированных исследований, в ходе которого сравнивали эффективность мЦФК и ТСЦФК с непрерывным режимом излучения в группе из 48 пациентов с рефрактерной глаукомой, было проведено Aquino и соавт. [2]. В ходе этого исследования использовались стандартные настройки — уровень энергии 2000 мВт, длина волны лазера 810 нм, длительность 100 сек. Через 18 месяцев у 52% пациентов группы мЦФК и у 30% пациентов группы ТСЦФК сохранялся уровень ВГД в диапазоне 6-21 мм рт. ст. (снижение как минимум на 30% относительно предоперационных показателей). В обеих группах зафиксировано снижение исходного значения ВГД (36,5 мм рт. ст. в группе мЦФК и 35,0 мм рт. ст. в группе ТСЦФК соответственно на 45% через 18 месяцев. Среднее количество используемых гипотензивных препаратов снизилось с 2 до 1 через 18 месяцев без статистически достоверной разницы между группами. Частота повторных вмешательств также статистически достоверно не отличалась.

Williams и соавт. опубликовали серию ретроспективных случаев лечения рефрактерной глаукомы посредством мЦФК (79 пациентов) [32]. В этом исследовании использовался тот же самый уровень энергии (2000 мВт), но продолжительность сессии составила 300 сек., а не 100 сек., как в исследовании Aquino и соавт. [2]. Успех лечения, определяемый как достижение уровня ВГД в диапазоне от 6 мм рт. ст. до 21 мм рт. ст. или снижение ВГД на 20% от исходного значения, имел место в 75% случаев через 3 месяца и в 66% случаев через 6 месяцев. На момент последнего осмотра было отмечено снижение уровня ВГД в среднем на 51% по сравнению с исходным значением 31,9 мм рт. ст. Согласно результатам анализа смешанных линейных моделей, гипотензивный эффект мЦФК, наблюдаемый через 3 месяца, не ослабевал за время исследования. На момент последнего осмотра среднее количество используемых гипотензивных препаратов снизилось с 2,3 до 1,5. Дополнительный цикл мЦФК потребовался в 10 случаях (12,6%), из которых 8 процедур были выполнены в сроки от 1 до 3 месяцев после первого вмешательства.

Emanuel и соавт. проанализировали 84 ретроспективных случая мЦФК [9]. У пациентов, включенных в исследование, были диагностированы различные виды глаукомы. Чаще



всего встречалась первичная открытоугольная глаукома (58%), а также псевдоэксфолиативная (10%) и закрытоугольная (7%) глаукома. Параметры лазерного лечения задавались оперирующим хирургом и не были строго оговорены. Уровень энергии чаще всего составлял 2000 мВт (58,3%) или 1900 мВт (22,6%), а средняя длительность лечения — 319 сек. Через 12 месяцев уровень ВГД снизился в среднем на 59,9% (с 27,7 мм рт. ст. до 11,1 мм рт. ст.) во всех случаях, количество используемых гипотензивных препаратов также уменьшилось (с 3,3 до 2,3).

Kuchar и соавт. провели аналогичное ретроспективное исследование, изучив результаты лечения у 19 пациентов (средняя продолжительность наблюдения 60,3 дня) [16]. Во всех случаях была выполнена мЦФК (уровень энергии 2000 мВт, длительность от 100 сек. до 240 сек.). Частота успешных исходов (достижение уровня ВГД в диапазоне от 6 мм рт. ст. до 21 мм рт. ст. или снижение ВГД на 20% от исходного значения) оказалась изначально высокой – 73,7%. Повторная мЦФК потребовалась только в 3-х случаях (15,8%), и общая частота успешных исходов составила 89,5%. Количество используемых гипотензивных препаратов уменьшилось в среднем на 27% (с 2,6 в предоперационном периоде до 1,9 на осмотра). Ограничением данного момент последнего исследования является относительно короткий период наблюдения.

Gavris и соавт. проанализировали 7 клинических случаев рефрактерной глаукомы у женщин [12]. При этом мЦФК проводилась при стандартных параметрах — уровень энергии 2000 мВт, длина волны 810 нм, рабочий цикл 31,3% и длительность процедуры 80-90 сек. (на одну половину). Данная методика вновь продемонстрировала свою эффективность с позиций снижения как уровня ВГД, так и количества используемых препаратов. ВГД снизилось на 60,3% и 33,4% через 1 неделю и 1 месяц, соответственно. Через 1 месяц количество применяемых препаратов уменьшилось в среднем на 0,71.

В ходе проспективного несравнительного исследования Тап и соавт. учитывали менее строгие критерии относительного успеха по сравнению с исследованием Aquino и соавт. [2,29]. Относительный успех определялся как уровень послеоперационного ВГД в диапазоне 6-21 мм рт. ст. или его снижение на 30% по сравнению с исходными данными. Уровень энергии составлял 2000 мВт, длительность процедуры 160 сек. (на одну половину). После в среднем 1,3 циклов мЦФК общая частота успешных исходов достигла 72,7%. На 40 пролеченных глазах уровень ВГД через 18 месяцев уменьшился с 39,3 мм рт. ст. до 26,2 мм рт. ст. Гипотензивный эффект развился быстро — уже на следующий день ВГД снизилось до 31,1 мм рт. ст. Количество используемых гипотензивных препаратов уменьшилось с 2,1 (перед операцией) до 1,3 (на момент последнего осмотра).

Первыми клинические исходы у детей и взрослых сравнили Lee и соавт. (продолжительность наблюдения не менее 12 месяцев) [17]. Настройки стандартные — уровень энергии 2000 мВт, длина волны 810 нм, длительность процедуры 100 сек. У детей вначале (через 1 месяц после процедуры) было получено снижение уровня ВГД с 34,3 мм рт. ст. до 20,4 мм рт. ст. Однако через 12 месяцев оно вновь повысилось до 27,2 мм рт. ст.



(разница с исходными показателями статистически недостоверна). Количество применяемых антиглаукомных препаратов также осталось прежним. Согласно выводам исследования, эффект мЦФК у детей, по-видимому, является недолговременным.

Таким образом, мЦФК продемонстрировала свою эффективность у взрослых пациентов с рефрактерной глаукомой в плане снижения как уровня ВГД, так и количества используемых антиглаукомных препаратов. Эффективность мЦФК сравнима с таковой ТСЦФК с непрерывным режимом излучения.

Осложнения

Потенциальными осложнениями классической циклофотокоагуляции являются воспалительный процесс в передней камере, ухудшение зрения, болевой синдром, гифема, отек роговицы, резкий подъем ВГД, персистирующая гипотония, субатрофия глазного яблока и отслойка сосудистой оболочки [15,20,21,24,26]. Считается, что эти осложнения носят вторичный характер по отношению к повреждению тканей, находящихся по соседству с цилиарным телом, которое обусловлено процессом фотокоагуляции [23]. В случае мЦФК перегревания соседних структур удается избежать благодаря пульсирующему характеру поступления энергии, что потенциально сокращает частоту осложнений.

По данным Aquino и соавт., после ТСЦФК с непрерывным режимом излучения частота осложнений выше, чем после мЦФК (60% и 12%, соответственно) [2]. Выраженность болевого синдрома после этих процедур оказалась сопоставимой. В обеих группах имели место случаи пролонгированных воспалительных изменений в передней камере и ухудшения остроты зрения, но в целом осложнения чаще наблюдались после ТСЦФК с непрерывным режимом излучения. Тяжелые осложнения (субатрофия глазного яблока, пролонгированная гипотония) отмечены только после ТСЦФК. Частота встречаемости гипотонии напрямую зависела от уровня энергии и разновидности глаукомы [6,14,21,28]. Так, в группе ТСЦФК с непрерывным режимом излучения 4 из 5 случаев гипотонии возникли на фоне неоваскулярной глаукомы. Отсутствие гипотонии после мТСЦФК объясняется минимальным повреждением окружающих тканей. Эти результаты согласуются с данными, полученными Aquino и соавт. в ходе предыдущего сравнительного исследования (2011), которые свидетельствуют об отсутствии случаев гипотонии, длительно существующего увеита, субатрофии глазного яблока и ухудшения МКОЗ после мТСЦФК.

Williams и соавт. сообщают о большей количестве осложнений мТСЦФК в когорте из 79 глаз. Они включали длительное воспаление в передней камере (26%), ухудшение МКОЗ как минимум на 2 строки (17%), гипотонию (8,8%), макулярный отек (5%), отек роговицы (2,5%) и суабтрофию глазного яблока (2,5%) [32]. Это можно объяснить с позиций



комплексного характера поражения глаза в данной группе больных и достаточно большой длительностью процедуры (300 сек.). Из 2 случаев субатрофии глазного яблока в 1 случае была диагностирована неоваскулярная глаукома на фоне некомпенсированного диабета, а во втором случае — нанофтальм, причем длительность процедуры в этих случаях составила 180 сек. и 120 сек., соответственно. Кроме того, William и соавт. установили, что у представителей ряда этнических групп выше вероятность длительного воспаления (соотношение рисков 3,6). Поэтому у таких пациентов нужно сокращать продолжительность данной манипуляции [32].

Emanuel и соавт. указывают сходную частоту осложнений мЦФК (длительность процедуры 319 сек.) в группе из 84 глаз [9]. Многие пациенты (41%) отмечали те или иные изменения зрения в послеоперационном периоде. Результаты небольших исследований, проведенных Kuchar и соавт., Gavris и соавт. и Тап и соавт., подтверждают, что мЦФК имеет благоприятный профиль безопасности с минимальными серьезными осложнениями [12,16,29].

Таким образом, большинство исследований подтверждают, что мЦФК можно считать безопасной и эффективной альтернативой традиционной ТСЦФК с непрерывным режимом излучения. И хотя в послеоперационном периоде возможны ухудшение зрения и воспалительные явления во влаге передней камеры, показано, что тяжелые осложнения, такие как гипотония и субатрофия глазного яблока встречаются после мЦФК реже. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования в больших выборках с более продолжительным наблюдением.

Ограничения

Понимание того, каковы клинические преимущества и риски мЦФК, ограничено небольшим количеством исследований. Во многих исследованиях были задействованы небольшие группы пациентов, а сами исследования ретроспективными и несравнительными, за исключением одного, в ходе которого напрямую сравнивались результаты мЦФК и ТСЦФК с непрерывным режимом излучения. Кроме того, отсутствует стандартизованный протокол проведения процедуры, равно как и конечные точки лечения. Для определения оптимальных настроек и оценки воспроизводимости результатов необходимы дальнейшие многоцентровые исследования. Интерпретацию результатов мЦФК затрудняет вариабельность периода наблюдения (от 1 до 18 месяцев). Достаточно длительный период наблюдения необходим еще и для того, чтобы определить частоту отдаленных осложнений. Более того, отсутствует и должная стратификация по диагнозу глаукомы, что служит потенциальным источником систематических отклонений, поскольку разновидность глаукомы может влиять как на исход лечения, так и частоту осложнений. Наконец, окончательно не определены точный механизм и гистологические эффекты мТСЦФК.



Поскольку микроимпульсный контактный зонд используется стандартным образом, то есть без определения местонахождения цилиарного тела, непонятно, на какие именно структуры воздействует мТСЦФК. Поэтому оценка биологического воздействия мТСЦФК на отростки цилиарного тела и окружающие ткани требует дальнейшего изучения.

Таким образом, у пациентов с рефрактерной глаукомой мЦФК рассматривается как эффективная и безопасная альтернатива ТСЦФК с непрерывным режимом излучения в плане как снижения уровня ВГД, так и количества используемых гипотензивных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить взаимосвязь между настройками лазера и успешностью лечения с целью стандартизации методики и более широкого клинического внедрения. Оценка гипотензивного эффекта этих процедур в отдаленном периоде требует крупномасштабных сравнительных исследований.

Литература

- 1. Amoozgar B., Phan E.N., Lin S.C., Han Y. Update on ciliary body laser procedures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2): 181-186. *doi*: 10.1097/ICU.000000000000351
- 2. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C., et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43(1): 40-46. *doi:* 10.1111/ceo.12360
- 3. Beckman H., Kinoshita A., Rota A.N., Sugar H.S. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972; 76(2): 423-436.
- 4. Berens C., Sheppard L.B., Duel A.B., Jr. Cycloelectrolysis for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1951; 34(1): 53-70. *doi:* 10.1016/0002-9394(51)91928-9
- 5. Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body; new trends for the relief of glaucoma. *J Am Med Assoc.* 1950; 142(12): 889-897. *doi:* 10.1001/jama.1950.02910300027006
- 6. Bloom P.A., Tsai J.C., Sharma K., Miller M.H., et al. "Cyclodiode". Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology*. 1997; 104(9): 1508-1519; discussion 1519-1520. *doi:* 10.1016/s0161-6420(97)30109-2
- 7. Brancato R., Giovanni L., Trabucchi G., Pietroni C. Contact transscleral cyclophotocoagulation with Nd:YAG laser in uncontrolled glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20(8): 547-551.
- 8. De Roetth A., Jr. Cryosurgery for the treatment of glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 1965; 63(189-204.
- 9. Emanuel M.E., Grover D.S., Fellman R.L., Godfrey D.G., et al. Micropulse Cyclophotocoagulation: Initial Results in Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26(8): 726-729. *doi:*10.1097/IJG.0000000000000715
- 10. Fea A.M., Bosone A., Rolle T., Brogliatti B., et al. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(2): 247-252. *doi:*10.2147/opth.s2303
- 11. Gaasterland D.E., Pollack I.P. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992; 90(225-243; discussion 243-226.
- 12. Gavris M.M., Olteanu I., Kantor E., Mateescu R., et al. IRIDEX MicroPulse P3: innovative cyclophotocoagulation. *Rom J Ophthalmol*. 2017; 61(2): 107-111. *doi:* 10.22336/rjo.2017.20



- 13. Haik G.M., Breffeilh L.A., Boggess J.E. Treatment of congenital glaucoma with beta radiation; report of a case. *New Orleans Med Surg J*. 1949; 102(4): 182-185.
- 14. Iliev M.E., Gerber S. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(12): 1631-1635. *doi:* 10.1136/bjo.2007.116533
- 15. Kosoko O., Gaasterland D.E., Pollack I.P., Enger C.L. Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1294-1302. *doi:* 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
- 16. Kuchar S., Moster M.R., Reamer C.B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(2): 393-396. *doi:*10.1007/s10103-015-1856-9
- 17. Lee J.H., Shi Y., Amoozgar B., Aderman C., et al. Outcome of Micropulse Laser Transscleral Cyclophotocoagulation on Pediatric Versus Adult Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2017; 26(10): 936-939. *doi:* 10.1097/IJG.00000000000000757
- 18. Lin S.C., Chen M.J., Lin M.S., Howes E., et al. Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus transscleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(4): 496-500. *doi:*10.1136/bjo.2005.072777
- 19. Liu G.J., Mizukawa A., Okisaka S. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Res.* 1994; 26(2): 65-79.doi: 10.1159/000267395
- 20. Mistlberger A., Liebmann J.M., Tschiderer H., Ritch R., et al. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10(4): 288-293. *doi:*10.1097/00061198-200108000-00008
- 21. Murphy C.C., Burnett C.A., Spry P.G., Broadway D.C., et al. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(10): 1252-1257. *doi:* 10.1136/bjo.87.10.1252
- 22. Oguri A., Takahashi E., Tomita G., Yamamoto T., et al. Transscleral cyclophotocoagulation with the diode laser for neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(9): 722-727.
- 23. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Rubin M.W., et al. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 35(3): 270-274. *doi:* 10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x
- 24. Pastor S.A., Singh K., Lee D.A., Juzych M.S., et al. Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001; 108(11): 2130-2138. *doi:* 10.1016/s0161-6420(01)00889-2
- 25. Quigley H.A. Histological and physiological studies of cyclocryotherapy in primate and human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1976; 82(5): 722-732. *doi:* 10.1016/0002-9394(76)90009-x
- 26. Schlote T., Derse M., Rassmann K., Nicaeus T., et al. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10(4): 294-301. *doi:*10.1097/00061198-200108000-00009
- 27. Shields M.B., Shields S.E. Noncontact transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation: a long-term follow-up of 500 patients. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994; 92(271-283; discussion 283-277.
- 28. Spencer A.F., Vernon S.A. "Cyclodiode": results of a standard protocol. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(3): 311-316. *doi:* 10.1136/bjo.83.3.311



- 29. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I., et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(3): 266-272. *doi:* 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
- 30. Tan J.C., Francis B.A., Noecker R., Uram M., et al. Endoscopic Cyclophotocoagulation and Pars Plana Ablation (ECP-plus) to Treat Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016; 25(3): e117-122. doi:10.1097/IJG.000000000000278
- 31. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1992; 99(12): 1823-1828. *doi:* 10.1016/s0161-6420(92)31718-x
- 32. Williams A.L., Moster M.R., Rahmatnejad K., Resende A.F., et al. Clinical Efficacy and Safety Profile of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27(5): 445-449. *doi:* 10.1097/IJG.000000000000034

Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: Modern Approach to Glaucoma Treatment

Petrov S. Yu.1

Doctor of Medicine, Head, Glaucoma Department

Zhuravleva A. N.¹

MD, PhD, Researcher, Glaucoma Department

Kosakyan S. M.¹

MD, PhD, Doctor, Glaucoma Department

Vasilenkova L. V.1

MD, PhD, Researcher, Glaucoma Department

1 – Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Corresponding Author: Zhuravleva Anastasia Nikolaevna; e-mail: zh.eye@mail.ru Conflict of interest. None declared.
Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article presents new laser technology in the treatment of glaucoma using a Micro-Pulse laser. It describes the technique, optimal energy regimes, differential indications, contraindications, timing of laser intervention, effectiveness of treatment, and possible complications. It also compares a number of advantages, alternatives and safety of this method in comparison with other traditional laser cyclodestructive interventions. It essentially concludes that this technology is highly effective and safe in the treatment of primary open-angle glaucoma at various stages and refractory forms of glaucoma is based on date of clinical and morphological studies described in literature. This work also advocates further extended study of microimpulse transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of combined glaucoma and other forms of ocular pathology as well as further extended study of microimpulse transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of glaucoma-associated pathology and other eye diseases.

Keywords: glaucoma, refractory glaucoma, cyclodestructive procedures, micropulse transscleral cyclophotocoagulation



References

- 1. Amoozgar B., Phan E.N., Lin S.C., Han Y. Update on ciliary body laser procedures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2): 181-186. *doi:* 10.1097/ICU.000000000000351
- 2. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C., et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43(1): 40-46. *doi:* 10.1111/ceo.12360
- 3. Beckman H., Kinoshita A., Rota A.N., Sugar H.S. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972; 76(2): 423-436.
- 4. Berens C., Sheppard L.B., Duel A.B., Jr. Cycloelectrolysis for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1951; 34(1): 53-70. *doi*: 10.1016/0002-9394(51)91928-9
- 5. Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body; new trends for the relief of glaucoma. *J Am Med Assoc.* 1950; 142(12): 889-897. *doi:* 10.1001/jama.1950.02910300027006
- 6. Bloom P.A., Tsai J.C., Sharma K., Miller M.H., et al. "Cyclodiode". Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology*. 1997; 104(9): 1508-1519; discussion 1519-1520. *doi:* 10.1016/s0161-6420(97)30109-2
- 7. Brancato R., Giovanni L., Trabucchi G., Pietroni C. Contact transscleral cyclophotocoagulation with Nd:YAG laser in uncontrolled glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20(8): 547-551.
- 8. De Roetth A., Jr. Cryosurgery for the treatment of glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 1965; 63(189-204.
- 9. Emanuel M.E., Grover D.S., Fellman R.L., Godfrey D.G., et al. Micropulse Cyclophotocoagulation: Initial Results in Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26(8): 726-729. *doi:*10.1097/IJG.0000000000000715
- 10. Fea A.M., Bosone A., Rolle T., Brogliatti B., et al. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(2): 247-252. *doi:*10.2147/opth.s2303
- 11. Gaasterland D.E., Pollack I.P. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992; 90(225-243; discussion 243-226.
- 12. Gavris M.M., Olteanu I., Kantor E., Mateescu R., et al. IRIDEX MicroPulse P3: innovative cyclophotocoagulation. *Rom J Ophthalmol*. 2017; 61(2): 107-111. *doi:* 10.22336/rjo.2017.20
- 13. Haik G.M., Breffeilh L.A., Boggess J.E. Treatment of congenital glaucoma with beta radiation; report of a case. *New Orleans Med Surg J*. 1949; 102(4): 182-185.
- 14. Iliev M.E., Gerber S. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(12): 1631-1635. *doi:* 10.1136/bjo.2007.116533
- 15. Kosoko O., Gaasterland D.E., Pollack I.P., Enger C.L. Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1294-1302. *doi:* 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
- 16. Kuchar S., Moster M.R., Reamer C.B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(2): 393-396. *doi:*10.1007/s10103-015-1856-9
- 17. Lee J.H., Shi Y., Amoozgar B., Aderman C., et al. Outcome of Micropulse Laser Transscleral Cyclophotocoagulation on Pediatric Versus Adult Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2017; 26(10): 936-939. *doi:* 10.1097/IJG.00000000000000757



- 18. Lin S.C., Chen M.J., Lin M.S., Howes E., et al. Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus transscleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(4): 496-500. *doi:*10.1136/bjo.2005.072777
- 19. Liu G.J., Mizukawa A., Okisaka S. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Res.* 1994; 26(2): 65-79.doi: 10.1159/000267395
- 20. Mistlberger A., Liebmann J.M., Tschiderer H., Ritch R., et al. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10(4): 288-293. *doi:*10.1097/00061198-200108000-00008
- 21. Murphy C.C., Burnett C.A., Spry P.G., Broadway D.C., et al. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(10): 1252-1257. *doi*: 10.1136/bjo.87.10.1252
- 22. Oguri A., Takahashi E., Tomita G., Yamamoto T., et al. Transscleral cyclophotocoagulation with the diode laser for neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(9): 722-727.
- 23. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Rubin M.W., et al. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 35(3): 270-274. *doi:* 10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x
- 24. Pastor S.A., Singh K., Lee D.A., Juzych M.S., et al. Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001; 108(11): 2130-2138. *doi:* 10.1016/s0161-6420(01)00889-2
- 25. Quigley H.A. Histological and physiological studies of cyclocryotherapy in primate and human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1976; 82(5): 722-732. *doi:* 10.1016/0002-9394(76)90009-x
- 26. Schlote T., Derse M., Rassmann K., Nicaeus T., et al. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10(4): 294-301. *doi:*10.1097/00061198-200108000-00009
- 27. Shields M.B., Shields S.E. Noncontact transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation: a long-term follow-up of 500 patients. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994; 92(271-283; discussion 283-277.
- 28. Spencer A.F., Vernon S.A. "Cyclodiode": results of a standard protocol. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(3): 311-316. *doi:* 10.1136/bjo.83.3.311
- 29. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I., et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(3): 266-272. *doi:* 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
- 30. Tan J.C., Francis B.A., Noecker R., Uram M., et al. Endoscopic Cyclophotocoagulation and Pars Plana Ablation (ECP-plus) to Treat Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016; 25(3): e117-122. doi:10.1097/IJG.000000000000278
- 31. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1992; 99(12): 1823-1828. *doi:* 10.1016/s0161-6420(92)31718-x
- 32. Williams A.L., Moster M.R., Rahmatnejad K., Resende A.F., et al. Clinical Efficacy and Safety Profile of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27(5): 445-449. *doi:* 10.1097/IJG.000000000000034



Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха?

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Андреева Е. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Березина Е. И.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Егорова И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Медведева И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий кафедрой терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В отечественные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) включено положение, согласно которому у пожилых (≥65 лет) пациентов следует проводить скрининг синдрома старческой астении (ССА) с использованием опросника «Возраст не помеха», поскольку выявление ССА может влиять на тактику антигипертензивной терапии и уровень целевого артериального давления. В настоящей работе представлен критический анализ данного положения. Показано, что рекомендация по использованию опросника «Возраст не помеха» для скрининга ССА недостаточно обоснована и не учитывает в полной мере проблему доступности гериатрической помощи.

Ключевые слова: синдром старческой астении, пожилые, артериальная гипертензия, скрининг

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-36-57

Для цитирования: Бельдиев С. Н., Андреева Е. В., Березина Е. И., Егорова И. В., Медведева И. В., Платонов Д. Ю. Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха? *Медицина* 2021; 9(1): 36-57.

В опубликованных в 2020 году клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) по ведению артериальной гипертензии (АГ) у взрослых предложена более активная, чем в предыдущих рекомендациях (2016), тактика назначения антигипертензивной терапии (АГТ) пациентам пожилого возраста (≥65 лет)



[1,2]. В частности, рекомендуется снижать систолическое артериальное давление (САД) до целевых значений 130-139 мм рт.ст. (при условии хорошей переносимости), но при этом подчеркивается, что данная рекомендация адресована пациентам без синдрома старческой астении (ССА) [1]. Чтобы отделить пациентов без ССА от пациентов с ССА предлагается следующее:

«У пациентов 65 лет и старше с АГ, обратившихся за медицинской помощью в учреждения амбулаторного или стационарного типа, рекомендуется проводить скрининг ССА с использованием опросника «Возраст не помеха» (табл. 1), поскольку выявление старческой астении может влиять на тактику АГТ и уровень целевого АД. **ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)**» [1].

Из примечаний к опроснику следует, что за каждый ответ «да» начисляется 1 балл, а пациентам, набравшим 3 балла или более, необходима консультация гериатра ввиду высокой вероятности наличия у них ССА (табл. 1) [1].

Таблица 1. Опросник «Возраст не помеха»

Nº	Вопрос				
1.	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?*	да/нет			
2.	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет			
3.	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	да/нет			
4.	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	да/нет			
5.	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет			
6.	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет			
7.	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице (ходьба до 100 м или подъем на 1 лестничный пролет)?	да/нет			

^{*} Имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Если пациент похудел намеренно (за счет соблюдения специальной диеты или регулярной физической активности), балл не засчитывается. **Ключ (интерпретация)**: за каждый положительный ответ начисляется 1 балл; 3 балла и более — высокая вероятность ССА, необходима консультация гериатра; 1-2 балла — вероятен ССА (преастения); 0 баллов — нет ССА. Адаптировано из [1].

В рекомендациях отмечено, что они разработаны на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества АГ (ЕОК/ЕОАГ) по ведению АГ (2018) [3], с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения и доступности медицинской помощи [1]. Процитированное выше положение имеет пометку «ЕОК/ЕОАГ нет», которая указывает на отсутствие соответствующей рекомендации в европейском документе. Рассмотрим, насколько это положение обосновано и учитывает ли оно в полной мере доступность медицинской помощи, а также, почему аналогичное положение отсутствует в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ.



Результаты валидации опросника «Возраст не помеха»

Аббревиатуры УУР и УДД в процитированном выше положении означают соответственно «уровень убедительности рекомендации» и «уровень достоверности доказательств». Согласно приведенным в документе РКО шкалам (табл. 2,3), УУР А является самым высоким (сильная рекомендация), а УДД 1 указывает на то, что доказательства получены в нескольких (как минимум двух) исследованиях, результаты которых обобщены в систематических обзорах или в систематическом обзоре с применением мета-анализа [1].

Таблица 2. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [1]

УУР	Расшифровка						
Α	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными.						
В	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными.						
С	Слабая рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными.						

Таблица 3. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) [1]

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа.
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Процитированное выше положение не содержит ссылок на систематические обзоры, мета-анализ или непосредственно на сами исследования и подкреплено ссылкой только на один библиографический источник — клинические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ) «Старческая астения» (2018) [4]. На этот же источник эксперты РКО ссылаются и в приложении, где помещен опросник «Возраст не помеха» с сопровождающими его пояснениями и примечаниями, из которых следует, что пациентам, набравшим сумму ≥3 балла, необходима консультация гериатра [1].



В рекомендациях «Старческая астения» (2018) приведено положение с такими же значениями УУР и УДД, как и в рекомендациях «АГ у взрослых» (2020), однако в нем вместо возраста ≥65 лет говорится о возрасте ≥60 лет и не упоминается АГ:

«Рекомендуется проводить скрининг ССА у пациентов 60 лет и старше, обратившихся за медицинской помощью в учреждения амбулаторного или стационарного типа, с использованием опросника «Возраст не помеха». УУР А, УДД 1» [4].

Данное положение подкреплено ссылками на 7 библиографических источников, шесть из которых, включая один систематический обзор и один мета-анализ, посвящены зарубежным методам оценки «хрупкости» — фенотипической модели Fried и соавт., модели накопления дефицитов (индексу «хрупкости») и некоторым другим [5-10]. Седьмой источник — это защищенная в 2017 г. диссертация Валентины Сергеевны Остапенко «Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы» [11]. В рекомендациях РАГГ данный источник обозначен как «автореф. дис.» (автореферат диссертации), но указанное при этом количество страниц («157 с.») соответствует объему рукописи, поэтому при подготовке настоящей работы мы использовали не только автореферат [11], но и рукопись диссертации [12].

В автореферате и рукописи представлены результаты валидации опросника «Возраст не помеха», разработанного диссертантом в соавторстве с ведущими экспертами РАГГ, как следует из публикаций по теме диссертации [11-14]. В анкетировании по опроснику приняли участие 1220 пожилых пациентов, обратившихся в поликлиники Москвы в 2014-2015 гг. (возраст пациентов – от 65 до 93 лет, средний – 74,8±6,1 года, женщин – 75,5%) [11,12]. С целью валидации опросника были отобраны данные 356 пациентов (средний возраст – 74,8±6,1 лет, женщин – 80,4%, АГ – у 88,5%), согласившихся пройти комплексную гериатрическую оценку (КГО). Для расчета операционных характеристик опросника (чувствительности, специфичности и др.) в качестве «золотого стандарта» использовались фенотипическая модель и модель накопления дефицитов [11-13].

При оценке по фенотипической модели учитывались пять критериев:

- непреднамеренное снижение массы тела на ≥5 кг в течение последних 6 месяцев;
- 2) снижение кистевой мышечной силы по данным динамометрии (для мужчин с индексом массы тела (ИМТ) \leq 24, 24,1-28 и >28 кг/м² сила пожатия \leq 29, \leq 30 и \leq 32 кг соответственно; для женщин с ИМТ \leq 23, 23,1-26, 26,1-29 и >29 кг/м² сила пожатия \leq 17, \leq 17,3, \leq 18 и \leq 21 кг соответственно);
- 3) повышенная утомляемость (отрицательный ответ на вопрос «Чувствуете ли Вы себя полным энергии и жизненной силы?»);



- 4) низкая скорость ходьбы (для мужчин ростом ≤173 см и >173 см ≤0,6 м/с и ≤0,7 м/с соответственно; для женщин ростом ≤159 см и >159 см ≤0,6 м/с и ≤0,7 м/с соответственно);
- 5) низкий уровень физической активности (ходьба пешком ≤120 минут в неделю).

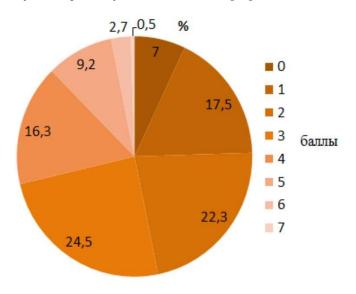
ССА диагностировался при наличии ≥3 критериев [11-13,15].

При оценке по модели накопления дефицитов учитывались 30 критериев: помощь при приеме ванны, одевании, вставании с кресла, прогулке вокруг дома, принятии пищи, умывании, посещении туалета, подъеме/спуске по лестнице, совершении покупок, работе по дому, приготовлении пищи, принятии лекарств, ведении финансовых дел, потеря ≥5 кг массы тела за последние 6 месяцев, низкая самооценка здоровья, низкая частота выхода на улицу, необходимость усилий при выполнении любых действий, наличие симптомов депрессии, наличие АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, онкологического заболевания, сахарного диабета, заболеваний суставов, хронического заболевания легких, перенесенного инсульта, низкий результат по краткой шкале оценки психического статуса, низкая/высокая величина ИМТ, снижение показателей динамометрии и скорости ходьбы.

Индекс «хрупкости» рассчитывался как соотношение количества выявленных у пациента критериев (n) к их общему количеству (30) — n/30. ССА диагностировался при величине индекса >0,35 [11-13,15].

При оценке по моделям фенотипа и накопления дефицитов распространенность ССА в выборке из 356 пациентов составила 8,9% и 4,2%, соответственно [11-13,15]. В то же время сумму ≥3 баллов по опроснику «Возраст не помеха» набрали 53,2% из 1220 пациентов, прошедших анкетирование (рис. 1), и 58,4% из 356 пациентов, согласившихся на проведение КГО [11-13].

Рис. 1. Распределение участников, прошедших этап скрининга, согласно количеству набранных баллов по опроснику «Возраст не помеха» [11]





При использовании суммы ≥3 баллов в качестве диагностического критерия ССА специфичность опросника оказалась низкой — 45,6% и 42,8% по отношению к моделям фенотипа и накопления дефицитов соответственно (табл. 3,4) [11-13]. Чувствительность опросника составила при этом 92,9% и 86,7% соответственно (табл. 3,4) [11-13], т.е. при использовании отрезной точки ≥3 баллов опросник не выявлял некоторую часть пациентов (7,1% и 13,3% соответственно), у которых ССА был диагностирован с помощью стандартных методов — фенотипической модели и модели накопления дефицитов. Специфичность и положительная прогностическая ценность опросника (т.е. частота истинно положительных результатов среди всех положительных результатов) увеличивались при сдвиге отрезной точки вправо (≥4, ≥5 и ≥6 баллов), однако чувствительность становилась при этом неприемлемо низкой (табл. 4,5) [11-13].

Таблица 4. Операционные характеристики опросника «Возраст не помеха» по сравнению с фенотипической моделью

Foursers : 9/	Сумма баллов по опроснику					
Показатель, %	≥1	≥2	≥3	≥4	≥5	≥6
Чувствительность	100	96,4	92,9	67,9	46,4	17,9
Специфичность	7	19,2	45,6	67,6	87,8	97,2
Положительная прогностическая ценность	9,5	10,4	14,3	17	27,1	38,5

Адаптировано из [11-13].

Таблица 5. Операционные характеристики опросника «Возраст не помеха» по сравнению с моделью накопления дефицитов (индексом «хрупкости»)

Daysesses 9/	Сумма баллов по опроснику					
Показатель, %	≥1	≥2	≥3	≥4	≥5	≥6
Чувствительность	100	100	86,7	60	46,7	20
Специфичность	6,7	18,8	42,8	66	87,1	97,1
Положительная прогностическая ценность	4,5	5,1	6,3	7,2	13,7	23,1

Адаптировано из [11-13].

Таким образом, рекомендация использовать опросник «Возраст не помеха» для скрининга ССА у пожилых пациентов с АГ, обратившихся в учреждения амбулаторного и стационарного типа, не соответствует критериям УУР А и УДД 1, поскольку фактически подкреплена ссылкой только на одно исследование, в котором изучался данный опросник. В этом исследовании принимали участие только амбулаторные пациенты, и низкую специфичность продемонстрировало И низкую положительную прогностическую ценность опросника для отрезной точки ≥3 баллов по отношению к «золотым стандартам» диагностики ССА – фенотипической модели и модели накопления дефицитов. Причиной недостаточно корректной оценки силы рекомендации и уровня ее доказанности стало использование вторичного библиографического источника вместо непосредственного обращения к публикациям с результатами исследований – феномен, неоднократно описанный нами в предыдущих работах, посвященных анализу ряда отечественных и зарубежных согласительных документов [16-19].



Примечательно, что в обновленных рекомендациях РАГГ «Старческая астения» (2020) [20], появившихся уже после опубликования рекомендаций РКО «АГ у взрослых» (2020), положению о целесообразности скрининга ССА с помощью опросника «Возраст не помеха» присвоены менее высокие уровни убедительности и доказанности, чем это было в 2018 году:

«Рекомендуется проводить скрининг ССА с использованием опросника «Возраст не помеха» у пациентов 60 лет и старше, обратившихся за медицинской помощью в учреждения амбулаторного или стационарного типа, с целью выявления гериатрических синдромов и определения тактики ведения. УУР В, УДД 2» [20].

При этом эксперты РАГГ ссылаются на те же 7 библиографических источников (включая «авторефер. дис.» В.С. Остапенко объемом «157 с.») [5-12], что и в документе 2018 года. На наш взгляд, скорректированная оценка УУР и УДД все еще остается завышенной, так как рекомендация использовать опросник «Возраст не помеха» у лиц в возрасте 60-64 лет и у стационарных больных основана не на результатах диссертационного исследования, а на мнении экспертов. Как бы то ни было, появившиеся в 2020 году изменения свидетельствуют о том, что прежняя оценка (УУР А и УДД 1) признана ошибочной.

Проблемы постскринингового дообследования

Считается, что высокая специфичность — обязательное условие использования скринингового теста в условиях низкой распространенности патологического состояния, для выявления которого предназначен тест, однако при наличии очень дешевого и безопасного теста его можно применять и в случае низкой специфичности, если доступно дообследование людей с положительными результатами [21].

Опросник «Возраст не помеха» в полной мере соответствует определению «очень дешевый и безопасный тест». В отличие от «золотых стандартов» диагностики ССА, тоже сравнительно дешевых и безопасных, он требует меньших затрат времени и при этом, в отличие от фенотипической модели, не требует наличия в кабинете врача дополнительного оборудования (кистевого динамометра). Кроме того, опросник составлен с учетом правил мнемоники, что облегчает его запоминание и использование непосредственно при сборе жалоб и анамнеза, даже не заглядывая в бланк с вопросами (согласные буквы в названии «ВоЗРаСТ Не ПоМеХа» соответствуют вопросам: В — вес, ЗР и С — зрение и слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — мочеиспускание, Х — ходьба) [12].



Вместе с тем, при использовании опросника в амбулаторно-поликлинической практике неизбежно возникает проблема доступности дообследования. В рукописи диссертации данная проблема и возможный способ ее решения описаны следующим образом:

«В нашем исследовании ≥3 балла по опроснику набрали 53,2%, а ≥4 балла – 28,7% опрошенных. Безусловно, проведение КГО каждому второму пациенту ≥65 лет, обратившемуся в поликлинику, представляется достаточно затруднительным в связи с трудоемкостью исследования и необходимостью иметь в штате достаточное количество подготовленных специалистов – врачей-гериатров, медицинских сестер, прошедших обучение в области гериатрии, специалистов по социальной работе. Важно подчеркнуть, что разработанный опросник является методом скрининга, который помогает принять решение о ведении пациента, однако полученные результаты должны интерпретироваться с учетом клинического мышления лечащего врача. Например, если из числа пациентов, набравших 3 балла по опроснику, исключить тех, кто ответил положительно на вопрос о наличии ограничений в повседневной жизни в связи со снижением зрения или слуха – проблема, которая потребует для ее коррекции участия узких специалистов – отоларинголога, сурдолога или офтальмолога, то доля пациентов, набравших 3 балла и являющихся кандидатами на консультацию врача-гериатра, сократится с 24,5% до 7,9%, а общий процент пациентов-кандидатов на КГО составит не 53,2, а 36,6» [12].

В рекомендациях РАГГ «Старческая астения», одним из авторов которых является В.С. Остапенко, предложенный в диссертации способ сокращения числа кандидатов на КГО не нашел отражения. В рекомендациях представлен другой способ, в соответствии с которым пациенты с положительными результатами скрининга делятся на 2 группы:

«Рекомендуется направлять в гериатрический кабинет пациентов с результатом 3-4 балла по скрининговому опроснику «Возраст не помеха» для выполнения краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) и/или динамометрии и теста Мини-ког с целью уточнения гериатрического статуса и определения показаний для выполнения КГО. УУР С, УДД 5.

Рекомендуется направлять в гериатрический кабинет для выполнения КГО пациентов с результатом 5 баллов и более по скрининговому опроснику «Возраст не помеха» с целью диагностики старческой астении и разработки индивидуального плана ведения. УУР В, УДД 2» [20].

У пациентов 1-й группы подозрение на наличие ССА снимается, если при выполнении указанных тестов отклонения от нормы отсутствуют или выражены умеренно [20]. В случае выраженных отклонений пациент присоединяется ко 2-й группе. По сравнению с КГО, проведение которой занимает 1,5-2 часа, затраты времени на выполнение КБТФФ, динамометрии и теста Мини-ког существенно меньше и могут быть дополнительно



снижены за счет отказа от КБТФФ, что в соответствии с рекомендациями считается допустимым [20]. Предложенный способ значительно сокращает потребность в КГО, поскольку количество пациентов, набирающих 3-4 балла почти вчетверо больше, чем набирающих 5-7 баллов (рис. 1) [11,20].

В настоящее время ни один из двух способов и даже их комбинация не способны полностью решить проблему дообследования всех пациентов с положительными результатами скрининга ССА. К моменту опубликования рекомендаций РКО «АГ у взрослых» (2020), в которых говорится о необходимости консультации гериатра при сумме 3 балла и более, гериатрическая служба полноценно действовала лишь в семи регионах Российской Федерации, где работа по ее формированию была начата в 2018 году [22]. Показатели федеральной программы «Старшее поколение» предполагают, что во всех субъектах РФ врачи-гериатры появятся только к 2024 году [22]. К этому времени их количество должно составить около 2 тыс., а количество гериатрических кабинетов около 1,5 тыс. [23,24]. Одновременно программой предусмотрено охватить к 2024 году регулярным диспансерным наблюдением не менее 70% лиц старших возрастных групп [24]. По данным Росстата, численность населения России в возрасте ≥65 лет к 1 января 2020 г. достигла 22,7 млн. человек и продолжит увеличиваться в ближайшие годы [25,26]. Исходя из приведенных в диссертации результатов скрининга ССА (рис. 1) [11], можно ожидать, что при 70%-м охвате диспансеризацией (15,9 млн. чел. в возрасте ≥65 лет) на каждый гериатрический кабинет придется в среднем около 4,3 тыс. пациентов, набравших 3-4 балла, и еще около 1,3 тыс. пациентов, набравших 5-7 баллов. К этому следует добавить, что согласно рекомендациям «Старческая астения» (2020), скринингу на ССА подлежат также лица в возрасте 60-64 лет, а пациентам, у которых наличие ССА подтверждено при выполнении КГО, в дальнейшем показано плановое проведение КГО не реже 1 раза в 12 месяцев [20].

Не исключено, что при столь высокой нагрузке на гериатрическую службу первичного звена здравоохранения проблема доступности дообследования для всех лиц с положительными результатами скрининга ССА останется нерешенной и к 2024 году, а возможно, и дольше.

Европейский подход

Термину «ССА» в англоязычной медицинской литературе соответствует термин «frailty» [27]. Слово «frailty» имеет множество вариантов перевода на русский язык: хрупкость, слабость, болезненность, немощность, нежизнеспособность, недолговечность и др. [28]. В отечественной медицинской литературе наибольшее распространение получил вариант перевода «хрупкость», используемый в качестве синонима термина «ССА» [27].



Как уже отмечалось во введении, в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ (2018), в отличие от рекомендаций РКО (2020), отсутствует положение, в котором бы говорилось о необходимости скрининга, направленного на выявление среди пожилых больных АГ «хрупких» (frail) пациентов. Однако «скрининг» упоминается в согласительном документе 2016 года [29], на который ссылаются авторы европейских рекомендаций, говоря о том, что пользу от снижения АД у «очень хрупких» (very frail) пациентов еще предстоит определить [3]. Документ подготовлен экспертами ЕОАГ совместно с экспертами Европейского общества гериатрической медицины (ЕОГМ; European Union Geriatric Medicine Society) и посвящен «ведению АГ у очень пожилых, хрупких людей» (тападетельной воторазумеваются люди 80 лет и старше) [29]. Определение «very old» может быть переведено и как «очень старые»; в рекомендациях РКО 2020 г. для обозначения больных АГ в возрасте ≥80 лет использован вариант «очень пожилые» [1], поэтому в настоящей работе мы придерживаемся его.

Напомним, 2008 г., когда были опубликованы результаты что вплоть до рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) HYVET с участием больных АГ в возрасте ≥80 лет [30], оставались сомнения в целесообразности назначения АГТ пациентам данной возрастной группы. В выполненных до этого крупных РКИ, продемонстрировавших благоприятное влияние АГТ на прогноз пожилых больных АГ (SHEP, 1991 [31]; Syst-Eur, 1997 [32]), участвовало сравнительно мало очень пожилых пациентов, а результаты мета-анализа INDANA (1999) и небольшого РКИ HYVET-Pilot (2003) свидетельствовали о том, что медикаментозная терапия АГ у лиц в возрасте ≥80 лет, снижая риск некоторых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), не уменьшает, а возможно, и увеличивает риск смерти от всех причин [17,33,34]. Результаты РКИ HYVET отчасти рассеяли сомнения в безопасности активного лечения АГ у очень пожилых пациентов. У включенных в исследование больных (средний возраст – 83,6 года) снижение АД с исходного уровня ≥160 мм рт.ст. (в среднем – 173/91 мм рт.ст.) до целевого <150/80 (в среднем – 144/78 мм рт.ст.) сопровождалось снижением риска не только ССО, но и смерти от всех причин [30]. Эти результаты нашли отражение в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ по ведению АГ (2013) [35]. Однако эксперты ЕОК/ЕОАГ подчеркивали, что в РКИ HYVET набирали пациентов в хорошем физическом и психическом состоянии, но не включали «больных и хрупких людей, которые так часто встречаются среди восьмидесятилетних» (ill and frail individuals, who are so commonplace among octogenarians), а также пациентов с клинически значимой ортостатической гипотензией [35]. Поэтому рекомендации были сформулированы следующим образом:

«У лиц старше 80 лет с исходным САД ≥160 мм рт. рекомендуется снижать САД до 150-140 мм рт. ст. при условии, что они находятся в хорошем физическом и психическом состоянии. У «хрупких» пожилых пациентов рекомендуется оставлять решение об АГТ лечащему врачу на основании мониторинга клинических эффектов лечения (In frail elderly patients, it is recommended to leave



decisions on antihypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment)» [35].

В 2015 г. был опубликован ретроспективный анализ РКИ НҮVET, опровергший представление о том, что в исследовании не участвовали «хрупкие» пациенты [36]. Используя одну из моделей накопления дефицитов, авторы анализа показали, что величина индекса «хрупкости» у участников РКИ НYVET составляла от 0,01 до 0,63, а благоприятное влияние АГТ на прогноз больных проявлялось независимо от того, насколько высоким у них был индекс «хрупкости». По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что «хрупкость сама по себе не должна использоваться в качестве критерия для определения того, оправдано ли лечение человека в возрасте 80 лет и старше антигипертензивными средствами для снижения АД до целевого уровня <150/80 мм рт.ст.» (в оригинале: «frailty alone should not be used as a criteria for determining whether or not the treatment of an individual aged 80 and over with an antihypertensive to lower blood pressure to a goal of <150/80 mmHg is justified») [36].

Результаты ретроспективного анализа учтены в согласительном документе 2016 г. по ведению АГ у очень пожилых, «хрупких» людей [29]. В отличие от рекомендаций 2013 г., в нем указано, что РКИ «HYVET не включало очень хрупких пациентов» (HYVET did not include very frail patients) [29], а не просто «хрупких», как утверждалось в рекомендациях. Далее эксперты ЕОАГ/ЕОГМ отмечают, что в практической работе для оценки статуса «хрупкости» целесообразно использовать методы, требующие <10 минут. Среди таких методов авторы документа выделяют, как наиболее часто используемую, и кратко описывают фенотипическую модель Fried и соавт. [5], добавляя при этом, со ссылкой на три библиографических источника [37-39], что в разных странах применяются и другие экспресс-методы оценки «хрупкости» [29].

Из заключительного раздела документа, в котором изложены практические рекомендации, следует, что эти методы целесообразно использовать не у всех пациентов, а выборочно. Раздел называется «Хрупкие очень пожилые пациенты (люди, живущие в домах престарелых или нуждающиеся в ежедневной помощи для осуществления базовой активности)» — "Frail Very Old Patients (People Living in Nursing Homes or Needing Assistance on a Daily Basis for Their Basic Activities" [29]. Базовая активность (синоним: базовая функциональная активность) — это способность человека самостоятельно выполнять элементарные действия по самообслуживанию (персональная гигиена, прием пищи, одевание, прием ванны, посещение туалета, перемещение на небольшие расстояния, подъем по лестнице, контролирование мочеиспускания и дефекации) [4,20]. По мнению экспертов ЕОАГ/ЕОГМ, у таких пациентов решению о назначении АГТ должны предшествовать:

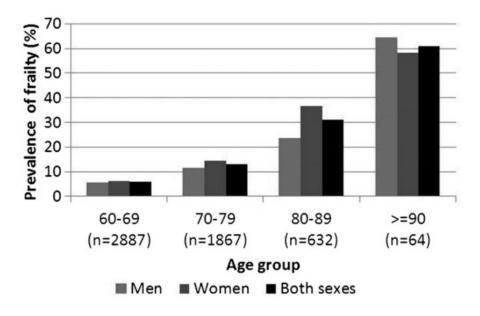
1) уточнение информации о функциональных возможностях и когнитивном статусе, а также, хотя это заведомо сложно, определение прогноза пациента;



- 2) оценка множественных лекарственных назначений, весьма распространенных в данной возрастной группе;
- 3) стратификация статуса «хрупкости» одним из доступных экспресс-методов (stratification of the frailty status by one of the available rapid methods);
- 4) выявление и коррекция факторов, предрасполагающих к чрезмерному снижению АД и ортостатической гипотензии, таких как сопутствующее лечение, недоедание и обезвоживание [29].

В том же разделе отмечается, что аналогичного подхода следует придерживаться и у пожилых больных АГ моложе 80 лет при выраженной «хрупкости», когда становится очевидной разница между календарным и биологическим возрастом. Однако, подчеркивают эксперты ЕОАГ/ЕОГМ, последняя ситуация имеет место в немногих случаях, так как распространенность «хрупкости» резко увеличивается с возрастом (данное утверждение подкреплено в документе ссылкой на результаты Английского лонгитудинального исследование старения — English Longitudinal Study of Ageing [40]; приводим их на рис. 2). По этой причине, заключают авторы документа, «систематический скрининг на хрупкость» (systematic screening for frailty), предложенный для больных АГ в возрасте ≥80 лет, может проводиться у более молодых пациентов только тогда, когда клинические и функциональные проблемы становятся неизбежными (when clinical and functional problems become imminent) [29].

Puc. 2. Распространенность «хрупкости» соответственно возрасту и полу. (по данным English Longitudinal Study of Ageing) [40].



Таким образом, хотя в документе и говорится о «систематическом скрининге на хрупкость», под «скринингом» подразумевается комплексная оценка, в которой экспресстест на «хрупкость» выступает в качестве одного из четырех компонентов. При этом



кандидатов для выполнения комплексной оценки, направленной на выявление тех, кому не подходит стандартная тактика ведения АГ, предлагается отбирать среди пожилых пациентов, проживающих в домах престарелых, либо проживающих дома, но нуждающихся в постоянном постороннем уходе.

Такой подход представляется вполне оправданным, поскольку больные АГ, зависимые от посторонней помощи вследствие наличия у них тяжелых соматических заболеваний, когнитивных расстройств и/или двигательных нарушений, в том числе обитатели домов престарелых, не включались в РКИ HYVET, а также в более ранние РКИ (SHEP, Syst-Eur), в которых оценивалась эффективность и безопасность АГТ у пожилых пациентов [41-43]. Соответственно, результаты этих РКИ, свидетельствующие о целесообразности снижения САД до уровня 140-150 мм рт.ст. [30-32,44], не могут быть экстраполированы на таких пациентов.

В обновленных (2018) рекомендациях ЕОК/ЕОАГ по ведению АГ целевые показатели САД для пожилых пациентов, в том числе в возрасте ≥80 лет, понижены до 130-139 мм рт.ст. с учетом результатов РКИ SPRINT [3,45]. В РКИ SPRINT интенсивная АГТ способствовала дополнительному снижению риска ССО и общей смертности у больных АГ среднего и пожилого возраста, по сравнению со стандартной АГТ [45]. Анализ данных участвовавших в РКИ SPRINT пациентов в возрасте ≥75 лет с использованием модели накопления дефицитов (37 учетных признаков) показал, что величина «индекса хрупкости» составляла у них от 0 до 0,56 [46,47]. При этом улучшение прогноза в группе интенсивной АГТ, по сравнению со стандартной, наблюдалось независимо от того, принадлежали пациенты к категории «хрупких» или нет [47].

Следует отметить, что «хрупкими» в РКИ SPRINT считали пациентов при величине «индекса хрупкости» >0,21 (таковых среди участников в возрасте ≥75 лет оказалось 30,9%) [47]. Как уже отмечалось при обсуждении диссертационного исследования В.С. Остапенко, в нем к категории «хрупких» были отнесены пациенты с индексом >0,35 [11,12]. В проведенных к настоящему времени популяционных исследованиях в качестве отрезной точки для диагностики «хрупкости» чаще всего выбирался показатель >0,21 или близкие к нему значения [48-51] и существенно реже — показатель >0,35 [52]. Повидимому, последний неоправданно завышен и именно этим объясняется тот факт, что в исследовании В.С. Остапенко распространенность «хрупкости» при оценке по модели накопления дефицитов оказалась в 2,2 раза ниже, чем при оценке по фенотипической модели Fried и соавт. — 4,2% и 8,9% соответственно [11,12].

Как бы то ни было, результаты РКИ SPRINT вполне согласуются с результатами ретроспективного анализа РКИ HYVET, свидетельствуя о том, что «хрупкость», выявленная с помощью унифицированного метода, не может служить достаточным основанием для отказа от активной АГТ с достижением целевых значений САД. В РКИ SPRINT, так же как в РКИ HYVET и в предыдущие РКИ по оценке эффективности и безопасности АГТ в пожилом возрасте, не включались пациенты, нуждающиеся в постоянном постороннем уходе, в том



числе проживающие в домах престарелых [53]. Соответственно, предложенный в согласительном документе 2016 года подход к ведению АГ у таких пациентов не утратил своей актуальности и применительно к новым представлениям о тактике назначения АГТ и целевом уровне САД. На наш взгляд, аналогичный подход, возможно, в адаптированном виде (например, с включением опросника «Возраст не помеха» в 4-х компонентную оценку вместо более трудоемкого экспресс-теста — фенотипической модели Fried и соавт.) мог бы применяться и в отечественной практике, что позволило бы избежать проблем, связанных с использованием опросника в качестве скринингового теста.

Литература

- 1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(3): 3786. *doi:* 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- 2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Галявич А.С. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2016. *Режим доступа:*https://minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinical_protokols/KP62.pdf. *Дата обращения:* 22.03.2021.
- 3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-3104. *doi:*10.1093/eurheartj/ehy339.
- 4. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины* 2020; (1): 11-46. *doi:* 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- 5. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-156. *doi:*10.1093/gerona/56.3.m146.
- 6. Syddall H., Cooper C., Martin F., Briggs R., Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing* 2003; 32(6): 650-656. *doi:* 10.1093/ageing/afg111.
- 7. Clegg A., Young J., Iliffe S., Rikkert M.O., Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381(9868): 752-62. *doi:* 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- 8. Buta B.J., Walston J.D., Godino J.G., Park M., Kalyani R.R., Xue Q.L., et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 2016; (26): 53-61. *doi:* 10.1016/j.arr.2015.12.003.
- 9. Vermeiren S., Vella-Azzopardi R., Beckwée D., Habbig A.K., Scafoglieri A., Jansen B., et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(12): 1163.e1-1163.e17. *doi:* 10.1016/j.jamda.2016.09.010.
- 10. European Medicines Agency. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials (9 January 2018). *Available at:*https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf. *Accessed:* 2021, Mar 22.
- 11. Остапенко В.С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2017. 24 с.



- 12. Остапенко В.С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторнополиклинических учреждений г. Москвы. Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2017. 157 с.
- 13. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии* 2017; 30(2): 236-242.
- 14. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. Семь вопросов для пожилых в практике врача первичного звена. *Успехи геронтологии* 2017; 30(2): 231-235.
- 15. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Распространенность синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы. *Российский журнал гериатрической медицины* 2020; (2): 131-137. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-131-137.
- 16. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724.
- 17. Платонов Д.Ю., Бельдиев С.Н. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов. *Артериальная гипертензия* 2018; 24(6): 646-653. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-6-646-653.
- 18. Платонов Д.Ю., Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Лаздин О.А., Березина Е.И., Андреева Е.В. и др. Первые российские клинические рекомендации по ведению больных с коморбидной патологией: оцениваем уровень доказательности. Верхневолжский медицинский журнал 2018; 17(3): 23-32.
- 19. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11. *doi*: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11.
- 20. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Мильто А.С., Алексанян Л.А., Фролова Е.В. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения" (2020). *Режим доступа:*http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/613. *Дата обращения:* 08.02.2021.
- 21. Власов В.В., Реброва О.Ю. Оценка популяционной эффективности медицинских технологий. *Медицинские технологии*. *Оценка и выбор* 2012; (3): 33-41.
- 22. Гериатрическая служба полноценно заработает в 68 регионах. *Медвестник: портал российского врача* 21.05.2020. *Режим доступа:* https://medvestnik.ru/content/news/Geriatricheskaya-slujba-polnocenno-zarabotaet-v-68-regionah.html. *Дата обращения:* 22.03.2021.
- 23. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Некоторые проблемы создания гериатрической службы в регионах. *Успехи геронтологии* 2020; 33(1): 189-193. *doi:* 10.34922/AE.2020.33.1.025.
- 24. Минздрав: к 2024 году число гериатров в стране удвоится. *Российская газета* (29.10.2020).*Режим доступа:* https://rg.ru/2020/10/29/minzdrav-k-2024-godu-chislo-geriatrov-v-strane-udvoitsia.html. *Дата обращения:* 22.03.2021.
- 25. Федеральная служба государственной статистики. Демография: распределение населения по возрастным группам (23.06.2020). *Режим доступа:* https://rosstat.gov.ru/folder/12781. *Дата обращения:* 22.03.2021.
- 26. Федеральная служба государственной статистики. Демография: демографический прогноз до 2035 года (26.03.2020). *Режим доступа*: https://rosstat.gov.ru/folder/12781. *Дата обращения*:22.03.2021.



- 27. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Труфанова Г.Ю. Исследования антикоагулянтной терапии у "хрупких" пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(2): 251-257. *doi:* 10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257.
- 28. Полубиченко Л.В. Н.Полевой переводчик шекспировского "Гамлета": след в русской культуре. Материалы VIII Международной научной конференции "Феномен творческой личности в культуре: Фатющенковские чтения". М.: Наука, 2019. С. 419-426.
- 29. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M., Ungar A., Agabiti Rosei E., Cherubini A., et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67(5): 820-825. *doi:* 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
- 30. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-1898. *doi:*10.1056/NEJMoa0801369.
- 31. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265(24): 3255-3264. *doi:*10.1001/jama.1991.03460240051027.
- 32. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhäger W.H., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350(9080): 757-764. *doi:* 10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
- 33. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., Schron E., Ekbom T., Fagard R., et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999; 353(9155): 793-796. *doi:* 10.1016/s0140-6736(98)08127-6.
- 34. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J., Dumitrascu D.L., Gil-Extremera B., Nachev C., et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2409-2417. *doi*:10.1097/00004872-200312000-00030.
- 35. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-1357. *doi:* 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- 36. Warwick J., Falaschetti E., Rockwood K., Mitnitski A., Thijs L., Beckett N., et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebocontrolled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78. doi: 10.1186/s12916-015-0328-1.
- 37. Abellan van Kan G., Rolland Y., Bergman H., Morley J.E., Kritchevsky S.B., Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1): 29-37. *doi:* 10.1007/BF02982161.
- 38. Studenski S., Perera S., Patel K., Rosano C., Faulkner K., Inzitari M., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305(1): 50-58. *doi:* 10.1001/jama.2010.1923.
- 39. Romero-Ortuno R, Soraghan C. A Frailty instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, a longitudinal population-based cohort study (SHARE-FI75+). *BMJ Open* 2014; 4(12): e006645. *doi:* 10.1136/bmjopen-2014-006645.
- 40. Gale C.R., Cooper C., Sayer A.A. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 2015; 44(1): 162-165. *doi:* 10.1093/ageing/afu148.



- 41. Bulpitt C., Fletcher A., Beckett N., Coope J., Gil-Extremera B., Forette F., et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18(3): 151-164. *doi:*10.2165/00002512-200118030-00001.
- 42. Borhani N.O., Applegate W.B., Cutler J.A., Davis B.R., Furberg C.D., Lakatos E., et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). Part 1: Rationale and design. *Hypertension* 1991; 17(3 Suppl): II2-15. *doi:* 10.1161/01.hyp.17.3 suppl.ii2.
- 43. Amery A., Birkenhäger W., Bulpitt C.J., Clément D., De Leeuw P., Dollery C.T., et al. Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization. *Aging (Milano)* 1991; 3(3): 287-302. *doi:* 10.1007/BF03324024.
- 44. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18(6): 308-347. *doi:* 10.3109/08037050903450468.
- 45. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-2116. *doi:* 10.1056/NEJMoa1511939.
- 46. Pajewski N.M., Williamson J.D., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Bolin L.P., Chertow G.M., et al. Characterizing frailty status in the systolic blood pressure intervention trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*2016; 71(5): 649-655. *doi:* 10.1093/gerona/glv228.
- 47. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Campbell R.C., Chertow G.M., et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(24): 2673-2682. *doi:* 10.1001/jama.2016.7050.
- 48. Rockwood K., Andrew M., Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7): 738-743. *doi:* 10.1093/gerona/62.7.738.
- 49. Song X., Mitnitski A., Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(4): 681-687. *doi:* 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x.
- 50. Hoover M., Rotermann M., Sanmartin C., Bernier J. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health Rep* 2013; 24(9): 10-17. *PMID*: 24258362.
- 51. Blodgett J., Theou O., Kirkland S., Andreou P., Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(3): 464-470. *doi:*10.1016/j.archger.2015.01.016.
- 52. Kulminski A.M., Ukraintseva S.V., Kulminskaya I.V., Arbeev K.G., Land K., Yashin A.I. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 898-903. *doi:* 10.1111/j.1532-5415.2008.01656.x.
- 53. Ambrosius W.T., Sink K.M., Foy C.G., Berlowitz D.R., Cheung A.K., Cushman W.C., et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials* 2014; 11(5): 532-546. *doi:*10.1177/1740774514537404.



Feasibility of Screening for Frailty in Elderly Patients with Arterial Hypertension: Age Is Not A Hindrance?

Bel'diev S. N.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Andreeva E. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Berezina E. I.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Egorova I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Medvedeva I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Platonov D. Yu.

MD, PhD, MPH, Head, Chair of therapy and cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru **Conflict of interest.** Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The Russian clinical guidelines "Arterial hypertension in adults" (2020) contain a statement according to which elderly (≥65 years) patients should be screened for frailty using "Vozrast ne pomeha" (verbatim − "Age is not a hindrance") questionnaire, since the identification of frailty can affect drug treatment strategy and level of target blood pressure. The paper presents a critical analysis of this statement, which shows that recommendation to use "Vozrast ne pomeha" questionnaire for frailty screening is insufficiently evidence based and does not fully take into account the problem of geriatric care availability.

Keywords: frailty, senile asthenia syndrome, elderly, arterial hypertension, screening

References

- 1. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial'naja gipertenzija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2020; 25(3): 3786. *doi:* 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russ.)
- 2. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., Galyavich A.S. et al. Arterial'naja gipertonija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii 2016 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2016]. *Available at:* https://minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinical_protokols/KP62.pdf. *Accessed:* 2021, Mar 22. (In Russ.)
- 3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-3104. *doi:*10.1093/eurheartj/ehy339.



- 4. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., et al. Klinicheskie rekomendacii "Starcheskaja astenija" [Clinical guidelines on frailty]. *Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny* [Russian Journal of Geriatric Medicine] 2020; (1): 11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (In Russ.)
- 5. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-156. *doi:*10.1093/gerona/56.3.m146.
- 6. Syddall H., Cooper C., Martin F., Briggs R., Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing* 2003; 32(6): 650-656. *doi:* 10.1093/ageing/afg111.
- 7. Clegg A., Young J., Iliffe S., Rikkert M.O., Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381(9868): 752-62. *doi*: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- 8. Buta B.J., Walston J.D., Godino J.G., Park M., Kalyani R.R., Xue Q.L., et al. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 2016; (26): 53-61. *doi:* 10.1016/j.arr.2015.12.003.
- 9. Vermeiren S., Vella-Azzopardi R., Beckwée D., Habbig A.K., Scafoglieri A., Jansen B., et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(12): 1163.e1-1163.e17. *doi:* 10.1016/j.jamda.2016.09.010.
- 10. European Medicines Agency. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials (9 January 2018). *Available at:*https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical en.pdf. *Accessed:* 2021, Mar 22.
- 11. Ostapenko V.S. Rasprostranennost' i struktura geriatricheskih sindromov u pacientov ambulatornopoliklinicheskih uchrezhdenij g. Moskvy [The prevalence and structure of geriatric syndromes in patients of outpatient clinics in Moscow]. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk [Author's abstract, PhD Thesis]. Moscow, 2017. 24 p. *Available at:*https://dlib.rsl.ru/viewer/01008712489#?page=1. *Accessed:* 22 March 2021. (In Russ.)
- 12. Ostapenko V.S. Rasprostranennost' i struktura geriatricheskih sindromov u pacientov ambulatorno-poliklinicheskih uchrezhdenij g. Moskvy [The prevalence and structure of geriatric syndromes in patients of outpatient clinics in Moscow]. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk [PhD Thesis]. Moscow, 2017. 157 p. (In Russ.)
- 13. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitaryan E.A., Onuchina Yu.S., et al. Validacija oprosnika dlja skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike [Validation of the questionnaire for screening frailty]. *Uspehi gerontologii [Advances in gerontology]* 2017; 30(2): 236-242. (In Russ.)
- 14. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V. Sem' voprosov dlja pozhilyh v praktike vracha pervichnogo zvena [Seven questions for elderly in the practice of primary care physicians]. *Uspehi gerontologii* [Advances in gerontology] 2017; 30(2): 231-235. (In Russ.)
- 15. Ostapenko V.S., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Rasprostranennost' sindroma starcheskoj astenii i ego vzaimosvjaz' s hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevanijami u pacientov ambulatorno-poliklinicheskih uchrezhdenij g. Moskvy [Prevalence of frailty and its correlation with chronic non-infectious diseases in outpatients in Moscow]. *Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny [Russian Journal of Geriatric Medicine]* 2020; (2): 131-137. *doi:* 10.37586/2686-8636-2-2020-131-137. (In Russ.)
- 16. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Lekarstvennye vzaimodejstvija novyh peroral'nyh antikoaguljantov: vnutri i vne jacheek tablicy [Drug interactions of new oral anticoagulants: inside and outside table cells]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2017; 13(5): 716-724. *doi:* 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724. (In Russ.)



- 17. Platonov D.Yu., Bel'diev S.N. Lechenie arterial'noj gipertenzii u pacientov 80 let i starshe: kommentarii k soglasovannomu mneniju rossijskih jekspertov [Arterial hypertension management in patients over 80 years old: comment on the position agreement of the Russian experts]. *Arterial'naja gipertenzija [Arterial Hypertension]* 2018; 24(6): 646-653. *doi:* 10.18705/1607-419X-2018-24-6-646-653. (In Russ.)
- 18. Platonov D.Yu., Bel'diev S.N., Egorova I.V., Lazdin O.A., Berezina E.I., Andreeva E.V. et al. Pervye rossijskie klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh s komorbidnoj patologiej: ocenivaem uroven' dokazatel'nosti [First Russian clinical recommendations for the management of patients with comorbid pathology: evaluate the evidence level]. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal] 2018; 17(3): 23-32. (In Russ.)
- 19. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoaguljantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsa i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11. *doi:* 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11. (In Russ.)
- 20. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Milto A.S., Aleksanyan L.A., Frolova E.V. et al. Klinicheskie rekomendacii "Starcheskaja astenija" (2020) [Clinical guidelines on frailty (2020)]. *Available at:* http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/613. *Accessed:* 2021, Mar 22. (In Russ.)
- 21. Vlassov V.V., Rebrova O.Yu. Ocenka populjacionnoj jeffektivnosti medicinskih tehnologij [Criteria for population efficacy of medical technologies]. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i vybor [Medical Technologies. Assessment and Choice]* 2012; (3): 33-41. (In Russ.)
- 22. Geriatricheskaja sluzhba polnocenno zarabotaet v 68 regionah [The geriatric service will be fully operational in 68 regions]. *Medvestnik: portal rossijskogo vracha [Medical bulletin: portal of a Russian doctor*] 2020, May 21. *Available at:* https://medvestnik.ru/content/news/Geriatricheskaya-slujba-polnocenno-zarabotaet-v-68-regionah.html. *Accessed:* 2021, Mar 22. (In Russ.)
- 23. Memetov S.S., Sharkunov N.P. Nekotorye problemy sozdanija geriatricheskoj sluzhby v regionah [Some problems of creating a geriatric service in the regions]. *Uspehi gerontologii [Advances in Gerontology]* 2020; 33(1): 189-193. *doi:* 10.34922/AE.2020.33.1.025. (In Russ.).
- 24. Minzdrav: k 2024 godu chislo geriatrov v strane udvoitsja [Ministry of Health of Russia: by 2024, the number of geriatricians in the country will double]. *Rossijskaja gazeta [Russian newspaper]* 2020, Oct 29. *Available at:* https://rg.ru/2020/10/29/minzdrav-k-2024-godu-chislo-geriatrov-v-strane-udvoitsia.html. *Accessed:* 2021, Mar 22. (In Russ.).
- 25. Federal State Statistics Service. Demography: population distribution by age groups (2020, June 23). *Available at:* https://rosstat.gov.ru/folder/12781. *Accessed:* 2021, Mar 22. (In Russ.).
- 26. Federal State Statistics Service. Demographics: demographic forecast until 2035 (2020, Mar 26). *Available at:* https://rosstat.gov.ru/folder/12781. *Accessed:* 2021, Mar 22. (In Russ.).
- 27. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Trufanova G.Yu. Issledovanija antikoaguljantnoj terapii u "hrupkih" pozhilyh pacientov: problemy terminologii i metodologii [Studies of anticoagulant therapy in frail elderly patients: problems of terminology and methodology]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(2): 251-257. *doi:*10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257. (In Russ.).
- 28. Polubichenko L.V. N. Polevoj perevodchik shekspirovskogo "Gamleta": sled v russkoj kul'ture. [Polevoy translator of Shakespeare's "Hamlet": a trace in Russian culture]. Materialy VIII Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii "Fenomen tvorcheskoj lichnosti v kul'ture: Fatjushhenkovskie chtenija" [Materials of the VIII International Scientific Conference "The Phenomenon of the Creative Personality in Culture: Fatyushchenko Readings"]. Moscow: Nauka, 2019. P. 419-426.
- 29. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M., Ungar A., Agabiti Rosei E., Cherubini A., et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society working group on the management



of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67(5): 820-825. *doi:* 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.

- 30. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-1898. *doi:*10.1056/NEJMoa0801369.
- 31. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265(24): 3255-3264. *doi:*10.1001/jama.1991.03460240051027.
- 32. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhäger W.H., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350(9080): 757-764. *doi:* 10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
- 33. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., Schron E., Ekbom T., Fagard R., et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999; 353(9155): 793-796. *doi:* 10.1016/s0140-6736(98)08127-6.
- 34. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J., Dumitrascu D.L., Gil-Extremera B., Nachev C., et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2409-2417. *doi*:10.1097/00004872-200312000-00030.
- 35. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-1357. *doi:* 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- 36. Warwick J., Falaschetti E., Rockwood K., Mitnitski A., Thijs L., Beckett N., et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebocontrolled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78. *doi:* 10.1186/s12916-015-0328-1.
- 37. Abellan van Kan G., Rolland Y., Bergman H., Morley J.E., Kritchevsky S.B., Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1): 29-37. *doi:* 10.1007/BF02982161.
- 38. Studenski S., Perera S., Patel K., Rosano C., Faulkner K., Inzitari M., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305(1): 50-58. *doi:* 10.1001/jama.2010.1923.
- 39. Romero-Ortuno R, Soraghan C. A Frailty instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, a longitudinal population-based cohort study (SHARE-FI75+). *BMJ Open* 2014; 4(12): e006645. *doi:* 10.1136/bmjopen-2014-006645.
- 40. Gale C.R., Cooper C., Sayer A.A. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 2015; 44(1): 162-165. *doi:* 10.1093/ageing/afu148.
- 41. Bulpitt C., Fletcher A., Beckett N., Coope J., Gil-Extremera B., Forette F., et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18(3): 151-164. *doi:*10.2165/00002512-200118030-00001.
- 42. Borhani N.O., Applegate W.B., Cutler J.A., Davis B.R., Furberg C.D., Lakatos E., et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). Part 1: Rationale and design. *Hypertension* 1991; 17(3 Suppl): II2-15. *doi:* 10.1161/01.hyp.17.3 suppl.ii2.



- 43. Amery A., Birkenhäger W., Bulpitt C.J., Clément D., De Leeuw P., Dollery C.T., et al. Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization. *Aging (Milano)* 1991; 3(3): 287-302. *doi:* 10.1007/BF03324024.
- 44. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18(6): 308-347. *doi:* 10.3109/08037050903450468.
- 45. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-2116. *doi:* 10.1056/NEJMoa1511939.
- 46. Pajewski N.M., Williamson J.D., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Bolin L.P., Chertow G.M., et al. Characterizing frailty status in the systolic blood pressure intervention trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*2016; 71(5): 649-655. *doi:* 10.1093/gerona/glv228.
- 47. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Campbell R.C., Chertow G.M., et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(24): 2673-2682. *doi:* 10.1001/jama.2016.7050.
- 48. Rockwood K., Andrew M., Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7): 738-743. *doi:* 10.1093/gerona/62.7.738.
- 49. Song X., Mitnitski A., Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(4): 681-687. *doi:* 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x.
- 50. Hoover M., Rotermann M., Sanmartin C., Bernier J. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health Rep* 2013; 24(9): 10-17. *PMID*: 24258362.
- 51. Blodgett J., Theou O., Kirkland S., Andreou P., Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(3): 464-470. *doi:*10.1016/j.archger.2015.01.016.
- 52. Kulminski A.M., Ukraintseva S.V., Kulminskaya I.V., Arbeev K.G., Land K., Yashin A.I. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 898-903. *doi:* 10.1111/i.1532-5415.2008.01656.x.
- 53. Ambrosius W.T., Sink K.M., Foy C.G., Berlowitz D.R., Cheung A.K., Cushman W.C., et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials* 2014; 11(5): 532-546. *doi:*10.1177/1740774514537404.



Клинико-эпидемиологическая оценка бремени ветряной оспы на уровне первичной медико-санитарной помощи среди детей в возрасте до 17 лет в г. Барнаул

Передельская Е. А.

ординатор, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Сафьянова Т. В.

д.м.н., заведующая, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Передельская Екатерина Александровна; **e-mail:** katrin 05 07 1995@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс (eTrack: 212391). Компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности, но авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. В условиях отсутствия в Национальном календаре профилактических прививок против ветряной оспы в последние годы в России отмечается эпидемический подъем заболеваемости данной инфекции, как неуправляемой. Ветряная оспа занимает ведущее место среди капельных инфекций и приносит значительный социально-экономический ущерб. Высокая заболеваемость, вероятность тяжелого и осложненного течения диктуют необходимость проведения обязательной специфической активной профилактики. Цель исследования: оценить заболеваемость ветряной оспой, требующей обращение к участковому педиатру, у детей и подростков в возрасте 0-17 лет в течение 12 месяцев в г. Барнаул. Материалы и методы. Материалами исследования стали данные из предварительно составленных журнала случаев ветряной оспы и выписки из амбулаторной карты больного, заполняемых на основании «Медицинской карты больного, получающего помощь в амбулаторных условиях» (форма 025/у), обратившихся к участковому педиатру КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 3» г. Барнаула и КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Барнаула за 1 год (июль 2019 г. — июнь 2020 г.), медицинская архивная документация детского инфекционного отделения КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Барнаула за тот же период. Обработка данных осуществлялась с использованием расчета интенсивных и экстенсивных показателей, вычисления средней арифметической (X) и стандартной ошибки средней (m). Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel. Результаты. Показатели заболеваемости на этапе первичной медико-санитарной помощи высокие: 720,8⁹/0000. Заболеваемость ветряной оспой характеризовалась необычным сезоном эпидемического подъема, связанного с распространением COVID-19 и появлением новых очагов ветряной оспы в ДОУ и школах. В возрастной структуре заболеваемости преобладали дети 3-6 лет, чаще болели девочки. Заболевание характеризовалось классической клинической картиной, но протекало тяжело. Отмечено увеличение осложнений ветряной оспы и частоты госпитализации. **Выводы.** Рост заболеваемости ветряной оспой проявляется широким клиническим полиморфизмом болезни, с появлением крайне тяжелых форм и увеличением частоты госпитализаций, что приводит к высокой нагрузке на систему первичной медикосанитарной помощи.

Ключевые слова: ветряная оспа, эпидемиология, поликлиника, первичная медико-санитарная помощь

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-58-68

Для цитирования: Передельская Е. А., Сафьянова Т. В. Клинико-эпидемиологическая оценка бремени ветряной оспы на уровне первичной медико-санитарной помощи среди детей в возрасте до 17 лет в г. Барнаул. *Медицина* 2021; 9(1): 58-68.



Введение

В условиях отсутствия в Национальном календаре профилактических прививок против ветряной оспы, в последние 8–10 лет в России отмечается эпидемический подъем заболеваемости данной инфекцией, как неуправляемой (по данным Роспотребнадзора, ежегодно регистрируется 500–700 тыс. случаев) [11]. Ветряная оспа занимает ведущее место среди капельных инфекций и приносит значимый социально-экономический ущерб [3,11]. Постоянный рост инцидентности в последние 5 лет проявляется широким клиническим полиморфизмом болезни, с появлением крайне тяжелых форм, увеличением частоты госпитализации, что вызывает особую тревогу [2,15]. Высокая заболеваемость, вероятность тяжелого и осложненного течения диктуют необходимость проведения обязательной специфической активной профилактики. В настоящее время иммунопрофилактика ветряной оспы регламентирована только календарем прививок по эпидемическим показаниям [1,5].

Цель исследования

Цель исследования — оценить заболеваемость ветряной оспой, требующую обращения к участковому педиатру, у детей и подростков в возрасте 0-17 лет в течение 12 месяцев в г. Барнаул.

Материалы и методы исследования

В исследовании использовались данные из предварительно составленных журнала случаев ветряной оспы и выписки из амбулаторной карты больного, заполняемых на основании «Медицинской карты больного, получающего помощь в амбулаторных условиях» (форма 025/у), обратившихся к участковому педиатру КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 3» г. Барнаула и КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Барнаула, обслуживающих 12 712 и 22 000 пациентов в возрасте 0-17 лет соответственно, за 1 год (июль 2019 г. — июнь 2020 г.).

Информация о госпитализированных больных ветряной оспой получена из выписок истории болезни, заполняемых на основании «Медицинской карты стационарного больного» (форма № 003/у), госпитализированных в детское инфекционное отделение КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Барнаула за тот же период.

Информация о населении была получена из регистратур амбулаторных учреждений. Как правило, каждая амбулатория проводит перепись населения 2 раза в год (в январе-июле): она включает сведения обо всем педиатрическом населении, проживающем на территории, обслуживаемой амбулаторией. Для данного исследования была использована январская перепись населения 2019 года, поскольку она представляет собой население середины исследования.

Обработка данных осуществлялась с использованием расчета интенсивных и экстенсивных показателей, вычисления средней арифметической (X) и стандартной



ошибки средней (m). Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel. Рассчитаны точные доверительный интервалы (95%) для пропорций (долей) методом Клоппера — Пирсона в программе STATISTICA-10. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

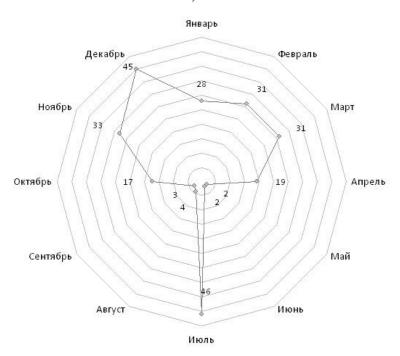
Проведен проспективный анализ заболеваемости ветряной оспой за период июль 2019 г. – июнь 2020 г. в г. Барнаул среди детей 0-17 лет на уровне первичной медико-санитарной помощи в двух крупных детских поликлиниках, расположенных в отдаленных районах города. Выявлено 90 амбулаторных случаев ветряной оспы в КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 3», г. Барнаула и 177 случаев в КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9», г. Барнаула. Зарегистрированы высокие показатели заболеваемости. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Амбулаторные случаи заболевания ветряной оспой детей 0-17 лет г. Барнаул

Центр	Количество амбулаторных случаев ветряной оспы (0-17 лет)	Детское население, обслуживаемое амбулаторией, в возрасте 0-17 лет	Заболеваемость ветряной оспой (на 100 000 человек) (95% ДИ)
Поликлиника № 3	90	13474	668,0 (537,5-820,4)
Поликлиника № 9	177	23571	750,9 (644,7-869,6)
Всего	267	37045	720,8 (637,1-812,2)

Внутригодовая динамика заболеваемости ветряной оспой характеризовалась неравномерным распределением показателей в течение года (рис. 1).

Рис. 1. Помесячная динамика заболеваемости ветряной оспой детей 0-17 лет в г. Барнаул (показатель на 100 тыс. населения).

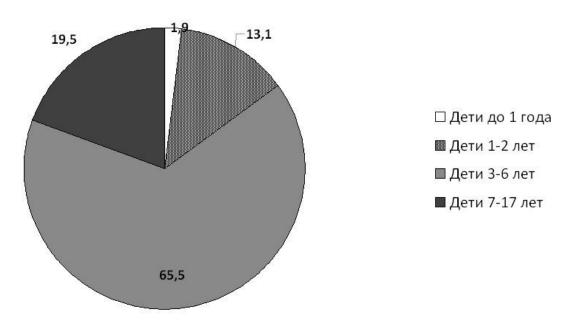




Максимальные показатели зарегистрированы в декабре и июле, они составили в среднем $45,5\pm0,8^0/\infty$, минимальные — в мае-июне и августе-сентябре (в среднем $2,75\pm0,9^0/\infty$). Сезонный подъем заболеваемости начинался в ноябре и заканчивался в апреле. Несмотря на характерную (зимнюю) сезонность, пик заболеваемости пришёлся на июль месяц — 17,6% заболевших. Продолжительность эпидемического периода составила 6 месяцев. Межэпидемический период был равен 6 месяцам. Коэффициент сезонности равен 82%, что говорит о четкой выраженности, так как он больше 75%, индекс сезонности — 4,55.

В возрастной структуре заболевших преобладали дети от 3 до 6 лет (65%) (рис. 2).

Рис. 2. Структура детей 0-17 лет, заболевших ветряной оспой, на уровне первичной медико-санитарной помощи, по возрастным группам в г. Барнаул (в %).

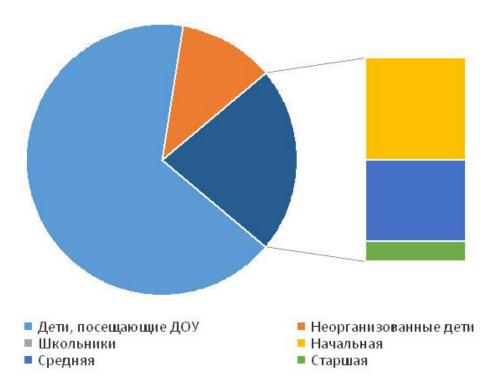


Дети 7-17 лет составили 19,5%, 1-2 лет — 13,1%, до 1 года — 1,9%. Показатель заболеваемости детей 0-17 лет составил — 720,8 \pm 83,4 0 / $_{0000}$.

Чаще к участковому педиатру обращались девочки (53,2%), но у мальчиков (46,8%) отмечено более тяжелое течение. У 90% детей отмечен контакт с больным ветряной оспой в школе или детском саду. Средний возраст начала заболевания составлял 5 лет (минимальный – 2 месяца, максимальный – 17 лет). Чаще болели организованные дети – 88,4% (рис. 3).

За помощью к педиатру чаще обращались дети, посещающие ДОУ — 66,3%, среди школьников (22,1%) наибольший вклад внесли дети начальных классов (11,1%) и дети средних классов (8,8%).

Рис. 3. Структура организованных детей 0-17 лет, заболевших ветряной оспой, на уровне первичной медико-санитарной помощи, по возрастным группам в г. Барнаул (в %).



Средняя продолжительность заболевания составила 11,2 ± 1,7 дней. Клиническая симптоматика была схожа, независимо от возраста и проявлялась интоксикационным синдромом и синдромом экзантемы. В зависимости от выраженности синдромов диагностированы: легкая — 23,2% и средняя — 76,8% степени тяжести заболевания.

У 40% больных с легкой степенью тяжести заболевание протекало на фоне нормальной температуры, у 60% температура не поднималась выше 38°С, сопровождалась недомоганием. Длительность интоксикационного синдрома составляла в среднем 1-3 дня. Высыпания имели макуло-папуло-везикулезный характер, почти в 50% случаев были обильными и продолжались 2-3 дня, у 73% отмечался зуд.

Интоксикационный синдром при средней степени тяжести заболевания проявлялся повышением температуры тела выше 37,5°С, у большинства лихорадящих (65%) температура достигала 38-39°С, у 25% была выше 39°С. Температура сохранялась 3-5 дней и сопровождалась головной болью, недомоганием, слабостью, отказом от еды. Высыпания имели макуло-папуло-везикулезный характер, у 86% больных были обильными и продолжались 4-6 дней, сопровождались зудом в 98%. У больных со средней степенью тяжести были диагностированы осложнения: афтозный стоматит (2 ребенка — 4 и 9 лет), пустулез (ребенок 12 лет), энантема (ребенок 5 лет), конъюнктивит (ребенок 4 лет) и бронхит (ребенок 8 мес.).



В зависимости от тяжести заболевания количество посещений педиатра на дому варьирует от 1 до 10, в среднем 3 посещения. Всего за изучаемый период (1 год) осуществлено 800 посещений.

На госпитализацию были направлены 2,56% (7 детей) со средней степенью тяжести заболевания. У всех госпитализированных температура была выше 39°С и сопровождалась следующими осложнениями: пустулез (1 ребенок), афтозный стоматит (2 ребенок), ацетонемическое состояние (3 ребенка) и тромбопеническая пурпура, острое течение (1 ребенок). Всего за изучаемый период было госпитализировано 54 ребенка г. Барнаул, 13% больных были закреплены за поликлиниками, участвовавшими в исследовании.

Обсуждение результатов

За изучаемый период показатели заболеваемости ветряной оспой среди детей 0-17 лет, обратившихся к участковому педиатру КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 3 и № 9 г. Барнаул» составили — 668,0⁰/‱ и 750,9⁰/‱ соответственно, что подтверждает широкое распространение данного заболевания, учитывая, что общий показатель заболеваемости детей 0-17 лет по г. Барнаул составляет 2823,66⁰/‱ [11].

Помесячное распределение заболеваемости ветряной оспой, позволило выявить сезонные эпидемические подъемы, которые составляли 6 месяцев (ноябрь-апрель). Обычно увеличение заболеваемости наблюдается в ноябре месяце, в декабре достигает своего пика и постепенно снижается в июле месяце [4,5,17], но, так как в начале 2020 года были введены ограничительные меры в связи с распространением COVID-19 [13], то снижение заболеваемости было резким уже в конце апреля. Также, некоторые проявления COVID-19 схожи с симптомами ветряной оспы – лихорадка, эритематозная сыпь [19], что могло привести к ошибкам в постановке диагноза, так как диагноз «ветряная оспа» не подтверждается с помощью серологического обследования [6]. Несмотря характерную зимнюю сезонность, максимальные заболеваемости регистрировались в июле, подобное увеличение заболеваемости нередко описывается в отечественной литературе [5,14,18]. Данный заболеваемости связан с возникновением вспышки заболеваемости в ДОУ г. Барнаул, что говорит об очаговости инфекции.

В возрастной структуре заболеваемости ветряной оспой преобладали дети от 3-6 лет (65%) [1,5,11]. Дети 7-17 лет составили 19,5%, больше половины из них являлись учащимися начальной школы. Чаще болели девочки, что скорее связано с половым распределением населения. Однако, в различных источниках литературы отмечено преобладание заболевания мальчиков [8,10,15], что служит направлением для дальнейшего исследования.



Заболевание характеризовалось классической клинической картиной с увеличением температуры тела и появлением полиморфных высыпаний [9,12], но протекало более тяжело [15,16]. Температура достигала 40°С, сопровождалась более долгими и обильными высыпаниями. Каждый случай заболевания сопровождался посещением педиатра в среднем 3 раза (максимально 10 раз). В последние годы отмечено увеличение количества осложнений данного заболевания, а также частоты госпитализации детей [1,7,14,15,18].

Заключение

Анализ клинико-эпидемиологических данных показал, что заболеваемость ветряной оспой в г. Барнаул имеет высокие показатели. Зарегистрировано изменение сезонности заболевания при воздействии социальных факторов (введение ограничительных мер в связи с COVID-19, вспышки в ДОУ и школах). В структуре заболевших основной вклад вносят дети 3-6 лет (65%), дети 7-17 лет составляют почти 20%. Заболевание протекает чаще со средней тяжестью течения (77%). Отмечается увеличение периода интоксикации и появления высыпаний, что сопровождается более частым посещением участкового педиатра. За 1 год — 800 посещений только больных ветряной оспой, что говорит о высокой нагрузке на систему первичной медико-санитарной помощи. Также в последние годы отмечено увеличение количества осложнений, а также частоты госпитализации детей.

Внедрение вакцинации против ветряной оспы в Национальный календарь профилактических прививок РФ позволило бы предупредить распространение заболеваемости и снизить нагрузку, связанную с данной инфекцией.

Литература

- 1. Афонина Н.М., Михеева И.В. Социально-экономическая значимость инфекционной патологии, обусловленной вирусом Varicella zoster. Материалы XXI Конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии". М., 2019. С. 3.
- 2. Баликин, В.Ф., Философова М.С. Расширение клинического полиморфизма и нарастание тяжести инфекции Varicella zoster у детей./ Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики". М., 2014. С.8.
- 3. Баликин В.Ф., Философова М.С., Караваев В.Е., Гордеев Н.Н., Варникова О.Р., Аленина Т.М., Тезикова И.В. Пути оптимизации диагностики и рациональной терапии детей, больных ветряной оспой, в условиях детской поликлиники. Сборник: Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста. Материалы межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. Ивановская ГМА, 2017. С. 15-17.



- 4. Габбасова Н.В., Штейнке Л.В., Ситник Т.Н., Беличенко Н.С. Ветряная оспа: эпидемиологическая ситуация в воронежской области, проблемы и пути решения. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья* 2012; 67: 122-134.
- 5. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Клиническая практика ведения ветряной оспы у детей на догоспитальном этапе в городе Новосибирске. *Мать и дитя в Кузбассе* 2019; (1): 20-25.
- 6. Ермоленко, М.В. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой. *Автреф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.* Москва, 2014. 24 с.
- 7. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы). Журнал инфектологии 2017; 9(3): 117-128.
- 8. Зыкова О.А., Воробьева Е.А. Клиника ветряной оспы у взрослых и детей. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение* 2016; (3): 64-68.
- 9. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ветряной оспой. Разработаны ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015г.
- 10. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Казарцева Н.В. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях. Лечение и профилактика 2016; (4): 13-20.
- 11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. *Режим* ∂оступа:http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345.
- 12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 09.11 2012 г. № 743н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ветряной оспе средней степени тяжести".
- 13. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)".
- 14. Самодова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В. Бактериальные осложнения ветряной оспы у детей. *Детские инфекции* 2015; 14(3): 56-60.
- 15. Ситник Т.Н., Штейнке Л.В., Габбасова Н.В. Ветряная оспа: "повзрослевшая" инфекция. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2018; 17 (5): 54-59.
- 16. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Течение ветряной оспы у взрослых и детей. *Детские инфекции*2017; (1): 56-60.
- 17. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I., et al. Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1:15016.
- 18. Hobbelen P.H., Stowe J., Amirthalingam G., et al. The burden of hospitalisation for varicella and herpes zoster in England from 2004 to 2013. *J Infect.* 2016; 73:241-253.
- 19. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. *doi:* 10.1111/jdv.16387



Clinical and Epidemiological Assessment of the Burden of Chickenpox at the Primary Health Care Level in Children Under 17 in Barnaul

Peredelskaya E. A.

Resident, Chair for Epidemiology, Microbiology & Virology

Safyanova T. V.

Doctor of Medicine, Head, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author: Peredelskaya Ekaterina Aleksandrovna; **e-mail:** katrin_05_07_1995@mail.ru **Funding.** The study was supported by GlaxoSmithKline Biologicals (eTrack: 212391). GlaxoSmithKline Biologicals has been given the opportunity to review the preliminary version of this publication for factual accuracy, but the authors are solely responsible for the final content and interpretation. **Conflict of interest.** None declared.

Abstract

Introduction. In the absence of preventive vaccinations against the varicella-zoster virus in the National Vaccinations calendar, in recent years, Russia has experienced an epidemic rise in the incidence of varicella-zoster as an unmanageable infection It takes the leading place among drip infections and causes significant socioeconomic damage. High morbidity, the likelihood of severe and complicated course dictates the need for mandatory specific active prevention. Purpose: To assess the incidence of chickenpox, requiring a call to the local pediatrician, in children and adolescents aged 0-17 years for 12 months in Barnaul. Materials and methods. Materials of the study were data from a predetermined log cases of chickenpox and of the extract from the ambulatory record filled on the basis of "Medical record of the patient receiving care in the polyclinic setting" (form 025/y), in Children's city polyclinic № 3, Barnaul and Children's city polyclinic № 9, Barnaul for 1 year period (July 2019-June 2020), medical archive documentation of the children's infectious diseases Department of the City clinical hospital No. 11, Barnaul for the same period. Data processing was performed using the calculation of intensive and extensive indicators, calculating the arithmetic mean (X) and standard error of the mean (m). Statistical analysis was performed using Microsoft Excel. Results. Morbidity rates at the primary health care stage are high $720.8^{\circ}/0000$. The incidence of chickenpox was characterized by an unusual season of epidemic upswing associated with the spread of COVID-19 and the emergence of new foci of chickenpox in pre-school educational facilities and schools. The age structure of morbidity was dominated by children aged 3-6 years; girls were more often ill. The disease was characterized by a classic clinical picture, but it was severe. There was an increase in complications of chickenpox and the frequency of hospitalization. Conclusions. The increase in the incidence of chickenpox is manifested by a broad clinical polymorphism of the disease, with the appearance of extremely severe forms and an increase in the frequency of hospitalization, which leads to a high burden on the primary health care system.

Key words: chicken pox, epidemiology, polyclinic, primary health care

References

- 1. Afonina N.M., Miheeva I.V. Social'no-ekonomicheskaya znachimost' infekcionnoj patologii, obuslovlennoj virusom Varicella zoster. [Socio-economic importance of infectious disease caused by Varicella zoster] Materialy XXI Kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem "Aktual'nye problemy pediatrii" [Proceedings of the XXI Congress of pediatricians of Russia with international participation "Actual problems of Pediatrics"]. Moscow, 2019. P. 3. (In Russ.)
- 2. Balikin V.F., Filosofova M.S. Rasshirenie klinicheskogo polimorfizma i narastanie tyazhesti infekcii Varicella zoster u detej. [Extension of the clinical polymorphism and the severity of infection of varicella in children]/ Materialy XIII Kongressa detskih infekcionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki".



[Proceedings of XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent issues of infectious diseases and vaccination"]. Moscow, 2014. P.B. (In Russ.)

- 3. Balikin V.F., Filosofova M.S., Karavaev V.E., Gordeev N.N., Varnikova O.R., Alenina T.M., Tezikova I.V. Puti optimizacii diagnostiki i racional'noj terapii detej, bol'nyh vetryanoj ospoj, v usloviyah detskoj polikliniki. [Ways to optimize diagnostics and rational therapy of children with varicella in children's clinics.] Sbornik: Aktual'nye voprosy profilaktiki, diagnostiki i racional'noj terapii zabolevanij detskogo vozrasta. Materialy mezhregional'noj nauchno-obrazovatel'noj konferencii, posvyashchennoj 45-letiyu organizacii detskoj specializirovannoj sluzhby Ivanovskoj oblasti. [Collected works: Topical issues of prevention, diagnosis and rational therapy of childhood diseases. Materials of the interregional scientific and educational conference dedicated to the 45th anniversary of the organization of the specialized children's service in the Ivanovo region]. Ivanovskaya GMA, 2017. P. 15-17. (In Russ.)
- 4. Gabbasova N.V., Shtejnke L.V., Sitnik T.N., Belichenko N.S. Vetryanaya ospa: epidemiologicheskaya situaciya v voronezhskoj oblasti, problemy i puti resheniya. [Chickenpox: the epidemiological situation in the Voronezh region, problems and solutions] *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya* [Scientific Medical Bulletin of the Central Chernozem Region] 2012; 67: 122-134. (In Russ.)
- 5. Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Gribanova O.A., Lihanova M.G. Klinicheskaya praktika vedeniya vetryanoj ospy u detej na dogospital'nom etape v gorode Novosibirske. [Clinical practice of managing chickenpox in children at the prehospital stage in the city of Novosibirsk]. *Mat' i ditya v Kuzbasse [Mother and child in Kuzbass]* 2019; (1): 20-25. (In Russ.)
- 6. Ermolenko, M.V. Serologicheskij monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za vetryanoj ospoj. [Serological monitoring in the chickenpox epidemiological surveillance system] Avtref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Author's abstract, PhD Thesis]. Moskva, 2014. 24 s. (In Russ.)
- 7. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., CHebotareva G.I. Oslozhneniya vetryanoj ospy (obzor literatury). [Complications of chickenpox (literature review)]. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]* 2017; 9(3): 117-128. (In Russ.)
- 8. Zykova O.A., Vorob'eva E.A. Klinika vetryanoj ospy u vzroslyh i detej. [Clinic for chickenpox in adults and children]. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie [Infectious Diseases: News. Opinions. Training]* 2016; (3): 64-68. (In Russ.)
- 9. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam bol'nym vetryanoj ospoj. Razrabotany GBOU VPO SPbGPMU MZ RF, FGBU NIIDI FMBA Rossii. Utverzhdeny na zasedanii Profil'noj komissii 9 oktyabrya 2015 g. [Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with chickenpox. Developed by the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of the St. Petersburg State Pedagogical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Federal State Budgetary Institution NIIDI FMBA of Russia. Approved at the meeting of the Profile Commission on October 9, 2015]. (In Russ.)
- 10. Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Kazarceva N.V. Klinika i techenie vetryanoj ospy v sovremennyh usloviyah. [Clinic and course of chickenpox in modern conditions]. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and Prevention] 2016; (4): 13-20. (In Russ.)
- 11. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: gosudarstvennyj doklad. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: state report]. *Assesed* at:http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345. (In Russ.)
- 12. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 09.11 2012 g. № 743n "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri vetryanoj ospe srednej stepeni tyazhesti". [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 09.11.2012 No. 743n "On approval of the standard of specialized medical care for children with moderate chickenpox."] (In Russ.)



- 13. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.3597-20 "Profilaktika novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". [Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.3597-20 "Prevention of new coronavirus infection (COVID-19)]. (In Russ.)
- 14. Samodova O.V., Kriger E.A., Titova L.V. Bakterial'nye oslozhneniya vetryanoj ospy u detej. [Bacterial complications of chickenpox in children]. *Detskie infekcii [Pediatric Infections]* 2015; 14(3): 56-60. (In Russ.)
- 15. Sitnik T.N., Shtejnke L.V., Gabbasova N.V. Vetryanaya ospa: "povzroslevshaya" infekciya. [Chickenpox: a "grown up" infection.] *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccine Prevention] 2018; 17 (5): 54-59. (In Russ.)
- 16. Harchenko G.A., Kimirilova O.G. Techenie vetryanoj ospy u vzroslyh i detej. [The course of chickenpox in adults and children] *Detskie infekcii [Pediatric Infections]* 2017; (1): 56-60. (In Russ.)
- 17. Gershon A.A., Breyer J., Cohen G., et al. Viral infection of chickenpox. Nat Rev Dis Primers. 2015;1: 15016.
- 18. Hobbelen P.H., Stowe J., Amirthalingam G., et al. The burden of hospitalization for chickenpox and shingles in England from 2004 to 2013. *J Infect.* 2016; 73: 241-253.
- 19. Recalcati S. skin manifestations in COVID-19: the first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020. *doi:* 10.1111/jdv.16387



Исторический обзор способов нотации данных остроты зрения

Шедли Мехди

аспирант

Головченко А. В.

аспирант

Сипливый В. И.

к.м.н., доцент, кафедра глазных болезней

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗРФ (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Шедли Мехди; **e-mail:** Chedly.mehdi91@gmail.com **Финансирование**. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Представлен краткий исторический обзор методов исследования остроты зрения. Разобраны основные способы нотации данных остроты зрения, формулы перевода данных из одной нотации в другую. Освещена проблема нелинейности этих преобразований, не позволяющая напрямую сравнивать аналогичные исследования, если статистическая обработка исходных данных была проведена в разных нотациях. В отечественной офтальмологической школе в научных исследованиях традиционно применяется десятичная нотация, в то время как в большинстве мировых англоязычных публикаций сейчас превалирует логарифмическая. Данный факт препятствует адекватному сравнению результатов отечественных и зарубежных исследований.

Ключевые слова: острота зрения, ETDRS, десятичная шкала, логарифмическая шкала

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-69-78

Для цитирования: Шедли Мехди, Головченко А. В., Сипливый В. И. Исторический обзор способов нотации данных остроты зрения. *Медицина* 2021; 9(1): 69-78.

Определение остроты зрения является одним из самых частых и рутинных обследований в офтальмологии. Эта задача может быть решена с помощью предъявления символов (оптотипов) разного размера в некоторых стандартных условиях (расстояние исследование, уровень освещенности и т.д.). Чаще всего для этих целей используются напечатанные на бумаге или прозрачном пластике таблицы. Возможны и другие способы предъявления тестовых символов: с помощью проектора знаков или компьютеризированных устройств с экраном высокого разрешения, однако таблицы попрежнему имеют широкое применение.

Таблицы для оценки остроты зрения различаются по общей структуре и виду оптотипов. Оптотипами могут быть буквы, картинки, кольца Ландольта, «кувыркающиеся» Е, штриховые паттерны и др. В разных источниках для оптотипы обозначаются как «знаки», «символы», «стимулы», «паттерны».



Дизайн таблицы объединяет в себе распределение знаков по таблице, количество знаков в строке, расстояние между знаками и строками, шаги изменения размера знаков от строки к строке. Острота зрения в них может быть представлена в различной нотации: десятичная (самая популярная в России и Европе), логарифмическая (в единицах logMAR), Снелленовская (в виде натуральной дроби).

Первые способы определения остроты зрения основывались на наблюдение ночного неба. Хорошо известен «Арабский тест» во время которого испытуемому предлагали рассматривать созвездие Большая Медведица. Только люди с хорошим зрением могли различить во второй звезде «Ковша» пару близко расположенных звёзд Мицар и Алькор [1].

Вероятно длительное время определение остроты зрения оценивалось с помощью рассматривания предметов на различных расстояниях. Так в 1623 Benito Daza de Valdes в своей работе Uso de los Anteojos (использование очков) предложил определять расстояние на котором человек может сосчитать количество горчичных зерен выложенных по прямой. Также предлагалось читать текст одного размера на различном расстоянии (Becker, Chevalier) [1].

В 1843 году Heinrich Kuechler предложил для определения остроты зрения таблицы, составленные из слов разного шрифта, которые нужно было рассматривать с одного расстояния. Таблица была составлена им изначально для собственного употребления. Она состояла из 12 обозначенных номерами слов, напечатанных разным шрифтом. Самый крупный был в высоту 21,5 мм. Кюхлер не использовал шрифты большего размера, поскольку считал что пациенты со столь плохим зрением не могут быть излечены [1].

В 1854 году Eduard von Jaeger публикует свои «образцы для чтения» в приложении к своей книге посвященной катарактальной хирургии. В качестве оптотипов использовались символы различных языков [1,2].

В 1862 г. Franciscus Cornelis Donders вместе с Herman Snellen предлагает определять остроту зрения не как номер прочитанной в какой-либо таблице строке, но по формуле (1), учитывающей размер оптотипа и расстояние до него:

$$Visus = \frac{1}{MAR} \tag{1}$$

где MAR – MAgnification Requirement (требуемое увеличение, как сильно нужно увеличить изображение, чтобы пациент различил его так же как «эталонный» глаз). MAR также можно интерпретировать как Minimum Angle of Resolution (Минимальный угол различения) определенный в угловых минутах. Соответственно при «эталонной» остроте зрения, MAR равно 1 угловой минуте [1]. Значение остроты зрения также может быть



представлено как отношение дистанции различения одного и того же оптотипа с разного расстояния:

$$Visus = \frac{d}{D} \tag{2}$$

здесь d — дистанция с которого различает оптотип испытуемый, а D — дистанция различения того же оптотипа «эталонным» глазом. Формула (2) более известна как формула Снеллена.

Негтап Snellen по предложению Donders представил способ определения остроты зрения таблицами, построенными на принципе нахождения наименьшего распознаваемого. Таблица Снеллена содержит строчки оптотипов разных размеров, от самого большого вверху до самого маленького внизу, которые читаются поочередно каждым глазом на расстоянии 20 футов. Острота зрения определяется по формуле (2) в виде дроби, где в числителе обозначается расстояние до таблицы. Значительным новшеством было применение оптотипов, элементы которых были в 5 раз меньше, чем общая величина оптотипа. Для печатанья таблиц были созданы новые типографские шрифты.

Изначально Снеллен разрабатывал свои таблицы для использования их с расстояния 20 «парижских» футов, однако после подписания в 1875 году международной Метрической конвенции он откалибровал их для расстояния 5 и 6 метров [3,4,5].

В 1868 году John Green, Sr. предложил таблицу с изменением размера оптотипов от строчки к строчке по логарифмическому закону. Размер оптотипов в соседних строчках отличался в $\sqrt[10]{10} \approx 1,26$ раз. Данная последовательность (R10) сейчас декларирована в ISO 3:1973 (ГОСТ 8032-84 «Предпочтительные числа и ряды предпочтительных чисел»), ИЗ последовательностей, рекомендованных ДЛЯ использования промышленности. Ее применение позволяет значительно сократить количество деталей различного размера при масштабировании промышленного изделия. Расстояние между строчками и между оптотипами в строчках в таблице Грина также напрямую зависело от размера оптотипов. Данная компоновка позволяет выравнивать краундинг эффект (эффект скученности), заключающийся в ухудшении различимости символа, если он находится слишком близко к соседним. Новшеством также являлось использование оптотипов без засечек, в отличие от таковых у Снеллена [1,3,6].

В 1875 г. французский офтальмолог Ferdinand Monoyer предложил таблицу нового дизайна. Его таблица состоит из 10 рядов букв, из которых верхний ряд виден под углом 5 минут на расстоянии 5 м, а нижний — под тем же углом на расстоянии 50 м. Размеры знаков меняются через каждые 0,1 остроты зрения — от 1,0 до 0,1 в десятичной шкале [1,7,8].



В 1882 году А.А. Крюков разрабатывает первые русскоязычные таблицы. До этого в Российской империи для проверки остроты зрения применялись «Шрифты и таблицы для исследования зрения» с латинскими символами [7].

В 1888 году Edmund Landolt предложил оптотип в виде кольца с разрывом. Причем толщина линии и величина разрыва в кольце соответствует 1/5 диаметра символа [5,7,9].

Из-за разногласий в трактовании остроты зрения и методов ее исследования 10 Международный конгресс офтальмологов в Люцерне (1904) предложил создать комиссию для изучения этого вопроса. Председателем комиссии выбрали известного немецкого офтальмолога Carl von Hess. Результаты работы комиссии были представлены на 11 Международном конгрессе в Неаполе (1909). Величина эталонного угла зрения в 1 угловую минуту стала международным стандартном, а стандартным оптотипом было утверждено кольцо Ландольта [9].

В 1928 году С.С. Головин и Д.А. Сивцев на основании дизайна предложенного Monoyer (только в обратном порядке следования строк), разрабатывают таблицу, ставшую в последующем наиболее распространенной на территории Советского Союза. В одной части она содержит 7 символов русского алфавита в разных сочетаниях, в другой — кольца Ландольта. Обе части таблицы сделаны в одинаковом дизайне, шаг от строки к строке выбран по десятичной шкале (от 0,1 до 1,0 шаг между строками — 0,1, затем идут строки со значениями 1,5 и 2,0), в строках имеется разное количество букв. Данные таблицы пришли на смену таблицам Крюкова [10].

В 1930 году А. Холина предложила свой вариант таблицы для проверки остроты зрения, где использовалась логарифмическая прогрессия размера оптотипов с измерением размера символов от строчки к строчке в 1,1 раза. Таблица получилась громоздкой и не нашла широкого применения в клинике [11].

На протяжении первой половины 20-го века при регистрации остроты зрения доминировали десятичная и Снелленовская (дробная) нотация. Однако в 1953 году Комитет по оптотипам Международного офтальмологического совета (Committee on Optotypes of the International Council of Ophthalmology) утвердил ряд рекомендаций, направленных на стандартизацию способов измерения остроты зрения. В том числе было рекомендовано использовать логарифмическую нотацию остроты зрения и напрямую связанную с ней логарифмическую прогрессию изменения размера оптотипов в строчках таблиц [12].

В 1959 году Louise Sloan, на основании проведенных исследований, предложила использовать 10 символов латинского алфавита одинаковой узнаваемости с одинаковой шириной и высотой (размером 5х5 элементов), а также опубликовала таблицы составленные из этих символов с логарифмической прогрессией размера оптотипов [13].



В 1976 году Ian L. Baily и Jan E. Lovie попытались использовать при построении своей таблицы все известные практики стандартизации. Таблица была составлена из оптотипов «Английского стандарта» (размером 5х4), предложенного в 1968 году Британским институтом стандартов. Каждая строка содержала по 5 символов. Расстояние между оптотипами в строке равнялось ширине оптотипа, расстояние между строками — высоте оптотипов меньшей строки. Размер от строки к строке увеличивался в 1,26 раз. Таблица была рассчитана для использования с расстояния 6 метров и состояла из 14 строк. Для облегчения работы с этой таблицей предлагалась логарифмическая нотация с основанием 10 [14].

$$LogMAR = \log_{10}(MAR) \tag{3}$$

где LogMAR – острота зрения в логарифмической нотации.

Острота зрения для каждой строки была отмечена и в логарифмической и в дробной Снелленовской нотации. Возможен был также вариант таблиц с подписями значения строк в десятичной нотации. Из-за использования логарифмической прогресии таблицу можно было использовать и с нестандартных расстояний (7,5; 4,8; 2,4; 1,5; 0,95 и 0,38 метров) добавляя к измеренной остроте зрения соответствующее расстоянию корректировочное значение [14].

В 1982 году в Национальном глазном институте США (National Eye Institute) на основе таблиц Бейли-Лоуви были разработаны таблицы для проведения исследования по раннему лечению диабетической ретинопатии (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study). В последующем за ними закрепилась аббревиатура этого исследования (таблицы ETDRS). Оптотипы «Английского стандарта» (5х4) были заменены на оптотипы Слоан (5х5). Стандартное расстояние для проведения исследований было уменьшено с 6 метров до 4. Кроме того для предотвращения запоминания было предложено использовать таблицы с различными сочетаниями букв для предварительного определения рефракции (Chart R), определения остроты зрения правого и левого глаз (Chart 1 и Chart 2). В настоящий момент использование данной таблицы для проведения клинических исследований в офтальмологии признано «золотым стандартом» [3].

В 1994 году Международная организация по стандартизации выпустила два стандарта ISO 8596 (Оптика офтальмологическая. Проверка остроты зрения. Стандартные оптотипы и их представление) [15] и ISO 8597 (Оптика и оптические приборы. Проверка остроты зрения. Метод корреляции оптотипов) [16]. Данные стандарты окончательно закрепили кольцо Ландольта в качестве международного стандартного оптотипа, относительно которого необходимо проверять узнаваемость других. Кроме того еще раз была декларирована логарифмическая прогрессия изменение размера оптотипов. В соответствии с этими стандартами в России были разработаны таблицы РОРБА (Розенблюм, Овечкин, Росляков, Бершанский, Айзенштат). Использованные в ней символы встречаются как в кириллическом так и в латинском алфавите.



Оригинальные таблицы ETDRS содержат только символы Слоан, некоторые из которых нельзя найти ни в кириллице, ни в греческом алфавитах. Это может вызывать сложности в распознавании у людей живущих в странах, не использующих эти алфавиты в письменной речи. Достаточно активно ведутся работы по «переводу» этих таблиц на национальные языки. Так в 2007 году Критский университет разработал модификацию данной таблицы с использованием «символов европейских алфавитов» [17], а в 2015 году была анонсирована таблица для носителей русского языка [18].

По мнению многих авторов, наиболее подходящей для научных исследований является логарифмическая нотация и поэтому для исследований остроты зрения чаще всего рекомендуется использовать таблицы ETDRS [3,19,20,21,22,23]. Больше чем в 50% англоязычных научных публикаций последнего десятилетия, для определения остроты зрения использовались таблицы с логарифмической нотацией. В нашей стране наиболее распространены таблицы Головина-Сивцева в десятичной нотации, поэтому многие исследователи публикуют данные именно в ней.

Пересчет исходных данных из одной нотации в другую довольно прост. Для этого можно использовать многократно опубликованные таблицы пересчета или простые формулы (4) и (5).

$$Visus = 10^{-LogMAR}$$
 (4)

$$LogMAR = -\log_{10} Vis \tag{5}$$

где LogMAR — острота зрения в логарифмической нотации, а Visus — острота зрения в десятичной нотации.

Из-за нелинейности преобразования из десятичной в логарифмическую нотацию проблемы возникают при попытке сравнения различных производных статистических значений, вычисленных из исходных данных в различной нотации. Так простое вычисление среднего значения остроты зрения в десятичной шкале всегда (за исключением случая, когда острота зрения одинакова во всех случаях) оказывается больше, чем при вычислении его в логарифмической нотации. Еще большие разногласия возможны при сравнении среднеквадратичного отклонения, расчёте коэффициентов корреляции или доверительных интервалов. Из-за этого сравнение статистических данных исследований остроты зрения, проведенных в различной нотации становится крайне затруднительным [24]. Иногда не представляется возможным корректно сравнить результаты отечественных исследований, проведенных с помощью десятичной таблицы Головина-Сивцева, и их аналога в таких же зарубежных, где для проверки остроты зрения использовалась какая-либо логарифмическая таблица.

Более широкое применение единой логарифмической нотации остроты зрения в научных исследованиях может способствовать повышению прозрачности отечественных исследований для мирового научного сообщества.



Литература

- 1. August C. The Historical Evolution of Visual Acuity Measurement. *Visual Impairment Research* 2009; 10(2-3): 57-66. *doi:* 10.1080/13882350802632401
- 2. Runge P.E. Eduard Jaeger's Test-Types (Schrift-Scalen) and the Historical Development of Vision Tests, *Trans Am Ophth Soc.* 2000; 98: 375-438.
- 3. Bailey I.L., Lovie-Kitchin J.E. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. Vision Research 2013; 90: 2-9. doi: 10.1016/j.visres.2013.05.004
- 4. Chaplin P.K., Bradford G.E. A historical review of distance vision screening eye charts: what to toss, what to keep, and what to replace. *NASN School Nurse* 2011; 26(4): 221-228. *doi:*10.1177/1942602X11411094
- 5. Грачева М.А., Казакова А.А., Покровский Д.Ф., Медведев И.Б. Таблицы для оценки остроты зрения: аналитический обзор, основные термины. *Вестник Российской академии медицинских наук*2019; 74(3): 192-199. *doi:* 10.15690/vramn1142
- 6. Green J. On a new series of test-letters for determining the acuteness of vision. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1868; 1(4-5): 68-71.
- 7. Алиев Д.А., Нурудинов М.М., Алиева М.А. Эволюция методов исследования остроты зрения. ТНЕ ЕҮЕ ГЛАЗ. 2019; 21(4): 7-14. *doi:* 10.33791/2222-4408-2019-4-7-14
- 8. Monoyer F. Echelle typographique decimale pour mesurer l'acuité visuelle. Gaz. Med. Paris 1875; 21: 258.
- 9. Grimm W., Rassow B., Wesemann W., Saur K., et al. Correlation of optotypes with the Landolt ring a fresh look at the comparability of optotypes. *Optometry and Vision Science* 1994; 71(1): 6-13. *doi:*10.1097/00006324-199401000-00002
- 10. Головин С.С., Сивцев Д.А. Шрифты для измерения зрения на близком расстоянии. М., 1928.
- 11. Холина А. Новая таблица для исследования остроты зрения. *Русский офтальмологический журнал* 1930; 11(1): 42-47.
- 12. Ogle K.N. On the problem of an international nomenclature for designating visual acuity. *Am J Ophthalmol.* 1953; 36(7): 909–921. *doi:* 10.1016/0002-9394(53)92172-2
- 13. Sloan L.L., New test charts for the measurement of visual acuity at far and near distances. *Am J Ophthalmol.* 1959; 48: 807-813. *doi:* 10.1016/0002-9394(59)90626-9
- 14. Bailey I.L., Lovie-Kitchin J.E. New design principles for Visual Acuity Letter Charts. *American Journal of Optometry and Physiological Optics* 1976; 53(11): 740-745. *doi:* 10.1097/00006324-197611000-00006
- 15. ISO 8596. International Standard. Ophthalmic optics. Visual acuity testing. Standard optotype and its presentation. Geneve: International Standards Organization, 1994.
- 16. ISO 8597. International Standard. Optics and optical instruments. Visual acuity testing. Method of correlating optotypes. Geneve: International Standards Organization, 1994.
- 17. Plainis S., Tzatzala P., Orphanos Y., Tsilimbaris M.K. A Modified ETDRS Visual Acuity Chart for European-Wide Use. *Optometry and Vision Science* 2007; 84(7): 647-653. *doi:*10.1097/OPX.0b013e3180dc9a60
- 18. Фомина О.В., Малюгин Б.Э., Морозова Т.А. Стандартизация клинических исследований остроты зрения после имплантации мультифокальной интраокулярной линзы. Современные технологии в офтальмологии 2015; 3: 169-173.



- 19. Holladay J.T. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg.* 1997; 13(4): 388-391. doi: 10.3928/1081-597X19970701-16
- 20. Elliott D.B. The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016; 36(4): 355-358. *doi:* 10.1111/opo.12310
- 21. Wild J.M, Hussey M.K. Some statistical concepts in the analysis of vision and visual acuity. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1985; 5(1): 63-71. *doi:* 10.1111/j.1475-1313.1985.tb00637.x
- 22. Hussain B., Saleh G.M., Sivaprasad S., Hammond C.J. Changing from Snellen to LogMAR: debate or delay? *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34(1): 6-8. *doi:* 10.1111/j.1442-9071.2006.01135.x
- 23. Lovie-Kitchin J.E. Is it time to confine Snellen charts to the annals of history? *Ophthalmic and Physiological Optics* 2015; 35(6):631-636. *doi:* 10.1111/opo.12252
- 24. Khoshnood B., Mesbah M., Jeanbat V., Lafuma A., et al. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthal Physiol Opt.* 2010; 30: 816-823. *doi:* 10.1111/j.1475-1313.2010.00766.x

Historical Overview of Ways to Notate Visual Acuity Data

Chedly Mehdi

Postgraduate

Golovchenko A. V.

Postgraduate

Siplivy V. I.

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Eye Diseases

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding Author: Chedly Mehdi e-mail: Chedly.mehdi91@gmail.com

Conflict of interest. None declared. **Funding.** The study had no sponsorship.

Abstract

A brief historical overview of visual acuity measurement methods is presented. The main methods of visual acuity data notation, formulas for translating data from one notation to another are analyzed. The problem of non-linearity of these transformations is highlighted, prohibiting direct comparison of similar studies, in case the statistical analysis was carried out in different notations. Decimal notation is traditionally used in the Russian school of ophthalmology, while logarithmic notation prevail in most of English-language publications. This fact prevents an adequate comparison of results in Russian and foreign studies.

Keywords: visual acuity, ETDRS, decimal scale, logarithmic scale

References

- 1. August C. The Historical Evolution of Visual Acuity Measurement. Visual Impairment Research 2009; 10(2-3): 57-66. doi: 10.1080/13882350802632401
- 2. Runge P.E. Eduard Jaeger's Test-Types (Schrift-Scalen) and the Historical Development of Vision Tests, *Trans Am Ophth Soc.* 2000; 98: 375-438.



- 3. Bailey I.L., Lovie-Kitchin J.E. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. Vision Research 2013; 90: 2-9. doi: 10.1016/j.visres.2013.05.004
- 4. Chaplin P.K., Bradford G.E. A historical review of distance vision screening eye charts: what to toss, what to keep, and what to replace. *NASN School Nurse* 2011; 26(4): 221-228. *doi:*10.1177/1942602X11411094
- 5. Gracheva M.A., Kazakova A.A., Pokrovskiy D.F., Medvedev I.B. Tablicy dlja ocenki ostroty zrenija: analiticheskij obzor, osnovnye terminy [Visual Acuity Charts: Analytical Review, Basic Terms]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences]* 2019; 74(3): 192-199. *doi:* 10.15690/vramn1142 (In Russ.)
- 6. Green J. On a new series of test-letters for determining the acuteness of vision. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1868; 1(4-5): 68-71.
- 7. Aliev D.A., Nurudinov M.M., Alieva M.A. Jevoljucija metodov issledovanija ostroty zrenija [The evolution of visual acuity test methods]. *The EYE GLAZ [The EYE EYE]* 2019; 21(4): 7-14. *doi:*10.33791/2222-4408-2019-4-7-14 (In Russ.)
- 8. Monoyer F. Echelle typographique decimale pour mesurer l'acuité visuelle. Gaz. Med. Paris 1875; 21: 258.
- 9. Grimm W., Rassow B., Wesemann W., Saur K., et al. Correlation of optotypes with the Landolt ring a fresh look at the comparability of optotypes. *Optometry and Vision Science* 1994; 71(1): 6-13. *doi:*10.1097/00006324-199401000-00002
- 10. Golovin S.S., Sivtsev D.A. Shrifty dlja izmerenija zrenija na blizkom rasstojanii [Fonts for measuring vision at close range] Moscow: 1928. (In Russ.)
- 11. Holina A. Novaja tablica dlja issledovanija ostroty zrenija [A new chart for visual acuity assessment]. *Russkij oftal'mologicheskij zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 1930; 11(1): 42–47. (In Russ.)
- 12. Ogle K.N. On the problem of an international nomenclature for designating visual acuity. *Am J Ophthalmol.* 1953; 36(7): 909–921. *doi:* 10.1016/0002-9394(53)92172-2
- 13. Sloan L.L., New test charts for the measurement of visual acuity at far and near distances. *Am J Ophthalmol.* 1959; 48: 807-813. *doi:* 10.1016/0002-9394(59)90626-9
- 14. Bailey I.L., Lovie-Kitchin J.E. New design principles for Visual Acuity Letter Charts. *American Journal of Optometry and Physiological Optics* 1976; 53(11): 740-745. *doi:* 10.1097/00006324-197611000-00006
- 15. ISO 8596. International Standard. Ophthalmic optics. Visual acuity testing. Standard optotype and its presentation. Geneve: International Standards Organization, 1994.
- 16. ISO 8597. International Standard. Optics and optical instruments. Visual acuity testing. Method of correlating optotypes. Geneve: International Standards Organization, 1994.
- 17. Plainis S., Tzatzala P., Orphanos Y., Tsilimbaris M.K. A Modified ETDRS Visual Acuity Chart for European-Wide Use. *Optometry and Vision Science* 2007; 84(7): 647-653. *doi:*10.1097/OPX.0b013e3180dc9a60
- 18. Fomina O.V., Malyugin V.E., Morozova T.A. Standartizacija klinicheskih issledovanij ostroty zrenija posle implantacii mul'tifokal'noj intraokuljarnoj linzy [Standardization of clinical studies of visual acuity after implantation of a multifocal intraocular lens]. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii [Modern technologies in ophthalmology*] 2015; 3: 169-173. (In Russ.)
- 19. Holladay J.T. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg.* 1997; 13(4): 388-391. *doi:* 10.3928/1081-597X19970701-16



- 20. Elliott D.B. The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016; 36(4): 355-358. *doi:* 10.1111/opo.12310
- 21. Wild J.M, Hussey M.K. Some statistical concepts in the analysis of vision and visual acuity. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1985; 5(1): 63-71. *doi:* 10.1111/j.1475-1313.1985.tb00637.x
- 22. Hussain B., Saleh G.M., Sivaprasad S., Hammond C.J. Changing from Snellen to LogMAR: debate or delay? *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34(1): 6-8. *doi:* 10.1111/j.1442-9071.2006.01135.x
- 23. Lovie-Kitchin J.E. Is it time to confine Snellen charts to the annals of history? *Ophthalmic and Physiological Optics* 2015; 35(6):631-636. *doi:* 10.1111/opo.12252
- 24. Khoshnood B., Mesbah M., Jeanbat V., Lafuma A., et al. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthal Physiol Opt.* 2010; 30: 816-823. *doi:* 10.1111/j.1475-1313.2010.00766.x



Стандартизация сухого экстракта сока мякоти тыквы, обладающего гиполипидемическим действием по содержанию β-каротина

Ландина Л. Н.

аспирант, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Ландина Людмила Николавна; **e-mail:** llandina@mail.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Цель работы – стандартизация полученного оригинального средства, обладающего достаточной гиполипидемической активностью, по одному из главных действующих веществ – по содержанию βкаротина. Актуальным в современной фармации является поиск природных биологически активных веществ, обладающих гиполипидемическим действием. Большей частью исследования проводятся по отношению к индивидуальным веществам методами их выделения из растительного объекта. Нами предлагается к исследованию нативный фитокомплекс, полученный из мякоти тыквы – сухой экстракт сока мякоти тыквы. Использовались следующие материалы и методы: полученный в лабораторных условиях сухой экстракт сока мякоти тыквы и методики, применяемые для определения качественного и количественного содержания β-каротина по отношению к индивидуальному веществу. Удалось адаптировать методики, применяемые к анализу индивидуального вещества по отношению к полученному фитокомплексу, содержащему как липофильную, так и гидрофильную фракции. Произведена коррекция экспресс-методики количественного определения β-каротина, описанная в научной литературе. Отработана эффективная альтернативная методика спектрофотометрического определения β-каротина в составе фитокомплекса. Фитокомплексы, стандартизованные по основным действующим веществам, могут быть использованы для получения эффективных препаратов и биологически активных добавок, обладающих минимальным побочным действием. Кроме того, расширение поиска альтернативных природных объектов, содержащих комплексы, обладающие гиполипидемическим действием является актуальным в настоящее время. Опираясь на литературные данные, в дальнейшем планируется провести фармакологическое исследование по установлению противовоспалительного действия полученного комплекса на состояние сосудистой стенки.

Ключевые слова: выделение и индивидуализация, нативный фитокомплекс, стандартизация по активному веществу, специальная система растворителей, спектрофотометрия

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-79-92

Для цитирования: Ландина Л. Н. Стандартизация сухого экстракта сока мякоти тыквы, обладающего гиполипидемическим действием по содержанию β-каротина. *Медицина* 2021; 9(1): 79-92.

Введение

В современной медицинской науке идет активный поиск природных биологически активных веществ растительного происхождения, обладающих гиполипидемическим действием. Отечественными исследователями установлено, что ярко выраженным



гиполипидемическим эффектом обладает сумма тритерпеновых кислот облепихи и клюквы [5], а также фитокомплекс, выделенный из мякоти тыквы, содержащий каротиноиды [2].

Широкий спектр применения мякоти тыквы в восточной народной медицине был описан сотрудниками Бухарского государственного медицинского института [11].

Влияние и биодоступность каротиноидов достаточно широко исследуются зарубежными учеными. Например, A.M.B. Priyadarshani был составлен систематический обзор применения природных каротиноидов для профилактики онкологических, сердечнососудистых заболеваний, профилактики катаракты и других заболеваний органов зрения [16].

Исключительно интересные и обширные исследования каротиноидов производятся в Японии. Японские исследователи вносят свой вклад в развитие науки, техники и коммерческого применения каротиноидов. Существующая в Японии индустрия красоты использует как природные каротиноиды, так и производящиеся промышленным способом. Также в Японии постоянно проводятся Международные симпозиумы по каротиноидам, на которых обсуждаются самые актуальные проблемы получения, биотрансформации и применения каротиноидов в профилактической медицине. Так, например, в 2020 году Takashi Maoka доказал способность каротиноидов активировать иммунитет в организме животных и человека [13]. А. Nishino с соавт. исследовали накопление (инкорпорацию) каротиноида паприки в плазме крови и эритроцитах человека [15].

Международная исследовательская группа, состоящая из сотрудников университетов Коннектикута и Мичигана (США), а также Сеульского университета (Корея) изучали влияние пищевых каротиноидов на снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Коллективом сотрудников Гентского университета (Бельгия) серией комплексных исследований на животных было доказано, что каротиноиды, помимо участия в различных биохимических процессах поддержания жизнедеятельности в покое, также способствуют формированию защитных реакций при стрессовых ситуациях [12].

Согласно работам Antonia J. Melendez-Martinez, каротиноиды и их производные являются универсальными изопреноидами, участвующими в разнообразных биохимических процессах, как растительных, так и животных организмов. Отмечно, что каротиноиды образуются из бесцветных каротинов фитоена и фитофлуена. Поэтому весьма перспективными являются биохимические исследования in vitro по биотрансформации данных веществ с целью создания каротин-каротиноидных комплексов для дальнейшего изучения in vivo [14].



Исследование веществ растительного происхождения традиционно проводится методом их выделения и индивидуализации из растительного объекта. Таким образом, изучается как биологическая активность каротиноидов [4], так и аспекты их стандартизации и фармтехнологии [9].

Зарубежными исследователями предложены два метода экспресс-анализа каротиноидов. S. Rivera, F. Vilaró, R. Canela разработали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии при сверхвысоком давлении для анализа каротиноидов [17]. A.M. Benitez-Gonzalez с соавторами создали комплексный метод микроэкстракции с дальнейшей быстрой жидкостной хроматографией для одновременного определения пищевых каротиноидов [18].

Материалы и методы исследования

Нами предлагается в качестве полупродукта для получения фармпрепарата или биологически активной добавки сухой экстракт сока мякоти тыквы, обладающий эффективным гиполипидемическим действием, которое обусловлено тем, что в нем содержатся как липофильная, так и гидрофильная фракции. Липофильная фракция представлена каротином, перешедшим в сок после механического разрушения протопластов. Гидрофильная фракция содержит кислоту никотиновую, кислоту аскорбиновую и рибофлавин.

Технология получения сухого экстракта сока мякоти тыквы в лабораторных условиях описана нами ранее [10].

Выделение и идентификация каротина.

Для сравнения был использован препарат «Каролин» РОСКАРФАРМ (Россия), содержащий β-каротин 1,8 мг, растительное масло до 1 мл.

Для элементарного определения подлинности β-каротина в исследуемом объекте используются две цветные реакции:

- реакция с конденсированной серной кислотой дает сине-зеленое окрашивание;
- реакция с хлоридом сурьмы появляется быстроисчезающее сине-зеленое окрашивание.

Указанные реакции были использованы для определения подлинности β-каротина в экстракте. Для этого методики предварительно отрабатывались на препарате «Каролин».



Методика качественного анализа на в-каротин: к 1 мл масляного раствора препарата «Каролин» прибавляли 3 капли концентрированной серной кислоты и перемешивали. Затем к 1 мл масляного раствора препарата «Каролин» прибавляли 0,5 мл хлорида сурьмы и перемешивали.

Анализ изучаемого объекта проводили следующим образом.

Перевод в масляную фазу. К навеске массой 0,5 г полученного экстракта прибавляли 2 мл хлороформа, взбалтывали — хлороформный слой окрашивался в желто-оранжевый цвет, затем добавляли к этому извлечению указанные выше реактивы. Прибавляли 3 капли концентрированной серной кислоты и перемешивали. Затем прибавляли 0,5 мл хлорида сурьмы и перемешивали.

Идентификацию β-каротина можно проводить по наличию оранжево-желтого цвета хлороформного экстракта, связанного с наличием в видимой области оптического спектра интенсивной полосы поглощения. Это обусловлено наличием сопряженных связей ненасыщенной цепи.

Определение подлинности в-каротина в экстракте методом тонкослойной хроматографии.

В фармацевтическом анализе для испытания подлинности лекарственных веществ используется метод тонкослойной хроматографии (TCX). Метод TCX также позволяет определить продукты разложения лекарственных веществ.

Для проведения анализа были использованы:

- пластинки для тонкослойной храматографии «Силуфор» и «Сорбфил»;
- системы растворителей смесь петролейного и диэтилового эфира (50:1), н-гексан бензол (85:15), гексан диэтиловый эфир (1:1).

Для разделения веществ подбирают специальную систему растворителей. Идентифицировать вещества можно по коэффициенту R_f или по расположению пятен исследуемого раствора и стандартного образца. Для проявления пятен используются специальные реактивы или свечение пятен в УФ-области оптического спектра. Можно элюировать образовавшиеся пятна соответствующим растворителем и проводить спектрофотометрическое исследование этого раствора.

Для идентификации β-каротина в экстракте методом ТСХ подбирали различные системы растворителей. Предварительно готовили исследуемый раствор экстракта и раствор стандартного образца в соответствующих растворителях. В качестве РСО использовали раствор препарата «Каролин». Для приготовления системы растворителей применяли



смесь петролейного и диэтилового эфира (50:1). Исследуемый раствор и стандартный образец готовили в хлороформе и наносили на линию старта хроматографической пластинки «Силуфол». Хроматограмму помещали в камеру с данной системой растворителей на определенное время. После хроматографирования отмечали линию финиша и сушили хроматограмму на воздухе. Пятна наблюдали в УФ-свете.

Также была использована система растворителей н-гексан— бензол (85:15), указанная в ВФС 42-2553-95 на препарат «Каролин».

Для этого 0,1 г экстракта растворяли в теплой воде (40-50°С), охлаждали, прибавляли хлороформ и экстрагировали β -каротин. Наносили хлороформный раствор на линию старта рядом со стандартным образцом и помещали в хроматографическую камеру с системой растворителей н-гексан — бензол (85:15). Пятна после высушивания хроматограммы рассматривали в УФ-свете.

Также была произведена смена фаз в системе растворителей н-гексан — диэтиловый эфир (1:1). PCO и экстракт готовили на хлороформе.

Использование спектрофотометрии для качественного и количественного анализа вкаротина в экстракте.

Для установления подлинности и количественного определения содержания каротина в экстракте измерены УФ-спектры β-каротина (препарат «Каролин») и экстракта каротина из препарата с помощью различных экстрагентов. Использовались спектрофотометры СФ-26 и СФ-56. Однолучевые спектрофотометры СФ-26 и СФ-56 предназначены для измерения коэффициентов пропускания жидких и твердых прозрачных веществ в спектральном диапазоне от 190 до 1100 нм.

Как известно из литературных источников, максимум поглощения раствора β-каротина в гексане наблюдается при длине волны 451 нм, для α-каротина максимум поглощения наблюдается при длине волны 445 нм. Также в пределах длин волн от 400 нм до 480 нм наблюдаются характерные точки с определенным численным значением поглощения [6]. Поэтому использование спектрофотометра типа СФ-56 с подключенным к нему графопостроителем позволяет провести экспресс-анализ извлечения на наличие характерной кривой и характерных «пиков» — максимумов светопоглощения при определенных длинах волн.

Также была опробована экспресс-методика определения каротина, предложенная О.В. Евдокимовой с соавт. [7]. Около 5 г экстракта (точная навеска) помещали в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл. Приливали 25 мл н-гексана. Экстрагировали при постоянном помешивании в течение 2-х часов. Экстракт фильтровали через бумажный фильтр. 15 мл экстракта помещали в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили до метки н-гексаном. Определяли оптическую плотность при длине волны 450



нм с толщиной слоя 10 мл. В качестве раствора сравнения использовали н-гексан. Параллельно определяли оптическую плотность раствора стандартного образца бихромата калия, приготовленного в соответствии с ФС 42-1730-86; в качестве раствора сравнения использовали дистиллированную воду.

Точную навеску экстракта массой около 0,3 г помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 13 мл хлороформа, перемешивали до растворения и доводили 95% этанолом до метки. Измеряли оптическую плотность на фотоэлектроколориметре КФК при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно спирто-хлороформной смеси (1:1). Расчет содержания β -каротина в экстракте проводили по значению $E_{\rm tot}^{1\%}$ (удельного показателя поглощения), взятого из справочных данных.

Результаты и обсуждение результатов

Выделение и идентификация каротина.

При добавлении к масляному раствору препарата «Каролин» концентрированной серной кислоты появлялось сине-зеленое окрашивание, при добавлении хлорида сурьмы появлялось сине-зеленое окрашивание, которое быстро исчезало.

В случае анализа исследуемого объекта к навеске прибавляли хлороформ, хлороформный слой окрашивался в желто-оранжевый цвет, затем добавляли к этому извлечению указанные выше реактивы. Результаты анализа β-каротина в препарате «Каролин» и исследуемой лекарственной форме были идентичны.

Определение подлинности в-каротина в экстракте методом тонкослойной хроматографии.

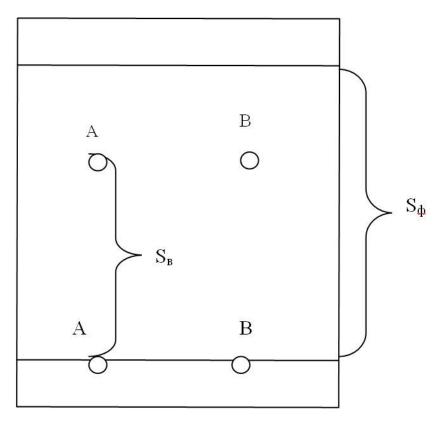
При добавлении системы растворителей смеси петролейного и диэтилового эфира (50:1), исследуемый раствор и стандартный образец готовили в хлороформе, значение R_f стандартного образца равнялось 0,71, а пятно β-каротина в исследуемом объекте осталось возле линии старта. При использовании петролейного эфира для приготовления исследуемого и стандартного растворов значение R_f стандартного образца с β-каротином было равно 0,53, пятно β-каротина в исследуемом объекте также осталось возле линии старта. При добавлении системы растворителей н-гексан — диэтиловый эфир (8:2), использовали растворы стандартного образца и анализируемого объекта в н-гексане, в УФ-свете просматривались пятна стандартного образца и исследуемого раствора фактически на одном уровне. Их значение R_f составило 0,91, что позволило провести визуализацию пятен растворов стандартного образца и исследуемого объекта.



При использовании системы растворителей н-гексан — бензол (85:15), указанной в ВФС 42-2553-95 на препарат «Каролин», РСО и экстракт готовили на хлороформе. Пятна после высушивания хроматограммы рассматривали в УФ-свете. Они имели желтую окраску и фактически одинаковое значение R_f, равное 0,85.

При смене фаз в системе растворителей н-гексан — диэтиловый эфир (1:1), значение R_f в этом случае составило 0,69. (рис. 1).

Рис. 1. Хроматограмма исследуемого раствора и стандартного образца β-каротина.



A — пятно стандартного раствора, B — пятно исследуемого раствора, S_{φ} — фронт растворителя, cм, S_{B} — фронт, пройденный веществом. R_{f} = S_{B} / S_{φ}

Исследования показали, что метод ТСХ позволяет осуществлять идентификацию β-каротина в полученном экстракте. Исследуемый объект содержит β-каротин, идентичный β-каротину, содержащемуся в фармакопейном препарате «Каролин».

Использование спектрофотометрии для качественного и количественного анализа вкаротина в экстракте.

Используя спектрофотометр типа СФ-56 с подключенным к нему графопостроителем, провели экспресс-анализ извлечения на наличие характерной кривой и характерных «пиков» — максимумов светопоглощения при определенных длинах волн. Данные, полученные при определении наличия каротина в сухом экстракте сока мякоти тыквы, представлены на рисунке 2 и в таблице 1 гексановым извлечением.



Рис. 2 Спектрофотометрическая характеристика гексанового извлечения из сухого экстракта сока мякоти тыквы.

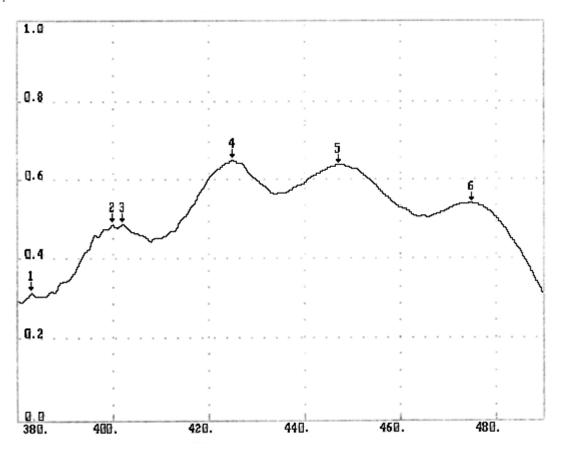


Таблица 1. Спектрофотометрическое исследование на наличие каротина гексанового извлечения из сухого экстракта сока мякоти тыквы.

Длина волны, нм	Спектры светопоглощения				
380,0	0,292987	0,287944	0,299253	0,312837	0,302603
385,0	0,302535	0,302453	0,316078	0,315442	0,3386
390,0	0,341968	0,349987	0,365531	0,387957	0,411697
395,0	0,425348	0,458638	0,456784	0,471325	0,473928
400,0	0,486563	0,476371	0,486667	0,478531	0,465057
405,0	0,463518	0,457293	0,452706	0,442037	0,452394
410,0	0,453048	0,455681	0,467645	0,468858	0,493589
415,0	0,505051	0,522718	0,541727	0,561539	0,579071
420,0	0,603803	0,615848	0,629013	0,633872	0,644081
425,0	0,650545	0,643607	0,6428	0,624673	0,60556
430,0	0,599677	0,585361	0,577891	0,565867	0,562467
435,0	0,565203	0,565494	0,573881	0,57847	0,582687
440,0	0,590156	0,603477	0,611061	0,617692	0,624279
445,0	0,630197	0,634287	0,638035	0,637767	0,634305
450,0	0,627705	0,626495	0,613322	0,606853	0,595309



455,0	0,581962	0,568832	0,559795	0,547713	0,537698
460,0	0,528274	0,522526	0,516065	0,50836	0,50422
465,0	0,506943	0,5046	0,508757	0,514219	0,518776
470,0	0,524664	0,531079	0,535471	0,536803	0,536965
475,0	0,538688	0,536422	0,531546	0,525523	0,516141
480,0	0,502968	0,490316	0,473373	0,456707	0,438798
485,0	0,419923	0,39697	0,374764	0,352219	0,330849
490	0,308508				

Диапазон: 380 – 490 нм. Массив: 5,2

ТАБЛИЦА МАКСИМУМОВ					
Nº	АБСЦИССА	ОРДИНАТА	Nº	АБСЦИССА	ОРДИНАТА
1.	383.0	0.312837	2.	400.0	0.486563
3.	402.0	0.486667	4.	425.0	0.650545
5.	447.0	0.638035	6.	475.0	0.538688

Диапазон: 380.0 – 470.0 нм. Массив: 100 % Глубина: 0.01

Экспресс-методика количественного определения каротина. Определяли оптическую плотность с помощью спекторофотометров СФ-26 и СФ-56 при длине волны 450 нм с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали н-гексан. Параллельно определяли оптическую плотность раствора стандартного образца бихромата калия.

Содержание каротиноидов в мг% рассчитывали по формуле:

$$C_{_{MZ\%}} = rac{D_1 \cdot 0.00208 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{D_0 \cdot A \cdot 15}$$
 , где

 D_1 — оптическая плотность исследуемого раствора;

 D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца бихромата калия;

А – навеска экстракта, взятая на анализ, г.;

0,00208 — количество β-каротина, мг, в растворе, соответствующем по окраске раствору стандартного образца бихромата калия.

Подставляя экспериментальные данные в формулу, получим:

$$C_{\text{ME}\%} = \frac{0.638 \cdot 0.00208 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{0.045 \cdot 5.0938 \cdot 15} \approx 24 \text{ME}\%$$



Измеряли оптическую плотность на фотоэлектроколориметре КФК. Расчет содержания β -каротина в экстракте проводили по значению $E_{\rm lcm}^{1\%}$ (удельного показателя поглощения), взятого из справочных данных.

Содержание β-каротина рассчитывали по формуле:

$$C_{_{\scriptscriptstyle M2\%}}=rac{D_x\cdot W\cdot 1000}{E_{_{\scriptscriptstyle 1cm}}^{_{1\%}}\cdot A}$$
 , где

 D_{x} — оптическая плотность исследуемого раствора;

W – объем колбы, равный 25 мл;

 $E_{1ca}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения β -каротина, равный 2500;

А – навеска экстракта, взятая на анализ, г.

Подставляя экспериментальные данные в формулу, получим:

$$\tilde{N}_{i\tilde{a}\%} = \frac{0.64 \cdot 25 \cdot 1000}{2500 \cdot 0.26875} \approx 24 i\tilde{a}\%$$

Таким образом, спектрофотометрические методики позволяют установить количественное и качественное содержание β-каротина в экстракте.

Корректность полученных результатов может быть подтверждена следующими косвенными данными. Согласно последним исследованиям Т.И. Завьяловой, мякоть плодов тыквы может содержать от 20 мг% до 30 мг% каротиноидов [8]. Данными исследованиями мы доказали, что исследуемый объект содержит каротиноиды в достаточном количестве, чтобы быть использованным для дальнейших исследований. Полученные данные доказали, что сухой экстракт сока мякоти тыквы является перспективным объектом для создания нового лекарственного препарата, содержащего β-каротин, что согласуется с исследованиям С.А. Алексашиной и Н.В. Макаровой, доказавшими, что в шроте мякоти тыквы после получения сока обнаруживаются только следовые количества каротиноидов — после разрушения протопластов подавляющее большинство каротиноидов переходит в сок [1]. Подтверждение тому также могут служить исследования сотрудников Харьковского Национального фармацевтического университета Л.И. Вишневской и др. Используя метод хромато-масс-спектрометрии, они выяснили, что липофильный экстракт мякоти тыквы, полученный из отходов производства тыквенного сока (шрота), является перспективным источником получения жирных кислот и фитостеролов, но не каротина [3].



Заключение

Проведенная работа позволила доказать наличие эффективного действующего вещества в липофильной фракции гиполипидемического средства — сухого экстракта сока мякоти тыквы — каротина, и определить его содержание, которое составляет в среднем 24 мг%. Эти данные позволяют запланировать дальнейшее изучение с целью создания лекарственного препарата. Также необходимо исследование гидрофильной фракции сухого экстракта сока мякоти тыквы, отвечающей за гиполипидемическую активность. Спектрофотометрическое исследование каротиноидов, содержащихся в комплексных препаратах природного происхождения оказалось соответствующим промышленно полученным.

Фитокомплексы, стандартизованные по основным действующим веществам, могут служить для получения эффективных препаратов и биологически активных добавок, обладающих минимальным побочным действием.

Литература

- 1. Алексашина С.А., Макарова Н.В. Исследование химического состава и антиоксидантной активности моркови, свеклы и тыквы. *Хранение и переработка сельхозсырья* 2016; 6: 29-32.
- 2. Василенко Ю.К., Климова О.В., Ландин В.В. Гиполипидемическая активность морковного и тыквенного соков. *Структурно-функциональные взаимодействия при компенсации нарушенных функций. Proceeding of UNESCO medical center "Unona"* 2000; 4: 95-96.
- 3. Вишневская Л.И., Дегтярева Е.А., Бисага Е.И., Ткачук О.Ю. Исследование химического состава биологически активных веществ в липофильном экстракте тыквы. *Химия растительного сырья* 2014; 3: 167-170.
- 4. Голобкина Н.А., Пышная О.Н., Бондарева Н.В. Биологическое значение каротиноидов. *Овощи России* 2010; 2: 26-40.
- 5. Горбатюк Н.О., Черников М.В., Додохова М.А., Терехов А.Ю., Реккандт С.А., Маширова С.Ю. Влияние суммы тритерпеновых кислот облепихи (Hippopha rhamnoides I.) и клюквы (Vaccinium oxycoccos I.) на показатели липидного и углеводного обменов при курсовом введении здоровым животным. Успехи современной науки и образования 2017; 1(1): 55-59.
- 6. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М: Мир, 1991. 424с.
- 7. Евдокимова О.В., Самылина И.А., Нестерова О.В. Определение содержания суммы фосфолипидов и каротиноидов в плодах некоторых видов боярышника. *Фармация* 1992; 41(6): 70-72.
- 8. Завьялова Т.И., Костко И.Г. Биологическая ценность тыквы и продуктов ее переработки. Известия Санкт-Петербургского Государственного Аграрного Университета 2015; 39: 45-58.
- 9. Курегян А.Г. Изучение каротиноидов тыквы методами спектрофотометрии и тонкослойной хроматографии. Современные проблемы науки и образования 2015; 1-2: 231.



- 10. Ландина Л.Н., Ландин В.В. Технология сухого экстракта сока мякоти тыквы как перспективного объекта при создании препарата, обладающего гиполипидемической активностью. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов* 2017; 72: 113-115.
- 11. Ражабова Г.Х., Кароматов М.Д., Хошимова Н. Тыква как лечебное растение и перспективы его применения в клинике внутренних болезней. *Биология и интегративная медицина* 2017; 3: 144-155.
- 12. Bryon A., Kurlovs A.H., Dermauw W., Greenhalgh R., Riga M., Grbic M., Tirry L., Osakabe M., Vontas J., Clark R.M., Van Leeuwen T. Disruption of a horizontally transferred phytoene desaturase abolishes carotenoid accumulation and diapause in Tetranychus urticae. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(29): 5871-5880.
- 13. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. Journal of Natural Medicines 2020; 74(1): 1-16.
- 14. Melendez-Martinez A.J., Mapelli-Brahm P., Benitez-Gonzalez A., Stinco C.M. A comprehensive review on the colorless carotenoids phytoene and phytofluene. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2015; 572: 188-200.
- 15. Nishino A., Ichihara T., Takaha T., Kuriki T., Nihei H., Kawamoto K., Yasui H., Maoka T. Accumulation of paptika carotenoid in human plasma and erythrocytes. *J Oleo Sci* 2015; 64(10): 1135–1142.
- 16. Priyadarshani A.M.B. A review on factors influencing bioaccessibility and bioefficacy of carotenoids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017; 57(8): 1710-1717.
- 17. Rivera S., Vilaró F., Canela R. Determination of carotenoids by liquid chromatography/mass spectrometry: effect of several dopants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2011; 400: 1339–1346.
- 18. Stincoa C.M., Benítez-Gonzáleza A.M., Hernanzb D., Vicarioa I.M., Meléndez-Martíneza A.J. Development and validation of a rapid resolution liquid chromatography method for the screening of dietary plant isoprenoids: carotenoids, tocopherols and chlorophylls. *Journal of Chromatography A* 2014; 1370: 162-170.
- 19. Ying Wang, Sang-Jin Chung, Marjorie L. McCullough, Won O. Song, Luz Fernandez M., Sung I. Koo, Ock K. Dietary carotenoids are associated with cardiovascular disease risk biomarkers nediated by serum carotenoid concentrations. *Journal of Nutrition* 2014; 144(7): 1067-1074.

Standardization of Dry Extract of Pumpkin Pulp Juice, Which Has a Hypolipidemic Effect on the Content of B-Carotene

Landina L. N.

Postgraduate, Chair for Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Healthcare of Russia

Corresponding Author: Landina Ludmila; e-mail: llandina@mail.ru Conflict of interest. None declared. Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The objective is to standardize the content of β -carotene – one of the principal active substances with sufficient hypolipidemic activity in the resultant original product. Search for natural biologically active substances having a hypolipidemic effect is one of the topical questions in modern pharmacy. Most of the research is carried out by means of isolating individual substances from the plant object. We propose to study a native phytocomplex obtained from pumpkin pulp – a dry extract of pumpkin pulp juice. The following materials and methods were used: laboratory-obtained dry extract of pumpkin pulp juice and methods used to determine the qualitative and quantitative content of β -carotene in an individual substance. It was possible to adapt the methods applied to the



analysis of an individual substance in relation to the resulting phytocomplex containing both lipophilic and hydrophilic fractions. The rapid method of quantitative determination of β -carotene described in the scientific literature was corrected. An effective alternative method for spectrophotometric determination of β -carotene in the phytocomplex has been developed. Phytocomplexes standardized for the main active substances can be used to obtain effective drugs and biologically active additives with minimal side effects. In addition, the expansion of the search for alternative natural objects containing complexes haaving a hypolipidemic effect is currently relevant. Based on the literature data, in the future it is planned to conduct a pharmacological study to establish the anti-inflammatory effect of the resulting complex on the state of the vascular wall.

Keywords: isolation and individualization, native phytocomplex, standardization of the active substance, special system of solvents, spectrophotometer

References

- 1. Alexashina S.A., Makarova N.V. Investigation of the chemical composition and the antioxidant activity of carrots, beets and pumpkin [Investigation of the chemical composition and the antioxidant activity of carrots, beets and pumpkin]. *Hranenie i pererabotka sel"hozsyr"ja [Storage and processing of farm products]* 2016; 6: 29-32. (In Russ.)
- 2. Vasilenko Ju.K., Klimova O.V., Landin V.V. Gipolipidemicheskaja aktivnost' morkovnogo i tykvennogo sokov. *Strukturno-funkcional'nye vzaimodejstvija pri kompensacii narushennyh funkcij. Proceeding of UNESCO medical center "Unona"* 2000; 4: 95-96. (In Russ.)
- 3. Vishnevskaja L.I., Degtjareva E.A., Bisaga E.I., Tkachuk O.Ju. Issledovanie himicheskogo sostava biologicheski aktivnyh veshhestv v lipofil'nom jekstrakte tykvy. *Himija rastitel'nogo syr'ja* 2014; 3: 167-170. (In Russ.)
- 4. Golobkina N.A., Pyshnaja O.N., Bondareva N.V. Biologicheskoe znachenie karotinoidov [Biological role of carotenoids]. *Ovoshhi Rossii [Vegetable crops of russia]* 2010; 2: 26-40. (In Russ.)
- 5. Gorbatjuk N.O., Chernikov M.V., Dodohova M.A., Terehov A.Ju., Rekkandt S.A., Mashirova S.Ju. Vlijanie summy triterpenovyh kislot oblepihi (Hippopha rhamnoides I.) i kljukvy (Vaccinium oxycoccos I.) na pokazateli lipidnogo i uglevodnogo obmenov pri kursovom vvedenii zdorovym zhivotnym. *Uspehi sovremennoj nauki i obrazovanija* 2017; 1(1): 55-59. (In Russ.)
- 6. Dawson R., Elliott D., Elliott U., Jones K. Spravochnik biohimika. Moscow: Mir, 1991. 424 p. (In Russ.)
- 7. Evdokimova O.V., Samylina I.A., Nesterova O.V. Opredelenie soderzhanija summy fosfolipidov i karotinoidov v plodah nekotoryh vidov bojaryshnika. *Farmacija [Farmatsiya]* 1992; 41(6): 70-72. (In Russ.)
- 8. Zavyalova T.I., Kostko I.G. Biologicheskaya tsennost' tykvy i produktov ee pererabotki [The biological value of fresh and processed pumpkin fruit]. *Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [*Izvesniya Saint-Petersburg state agrarian university*] 2015; 39: 45-58. (In Russ.)
- 9. Kuregyan A.G. Izuchenie karotinoidov tykvy metodami spektrofotometrii i tonkosloynoy khromatografii [Study carotenoids pumpkin by spectrophotometry and TLC]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education. Surgery]* 2015; 1-2: 231. (In Russ.)
- 10. Landina L.N., Landin V.V. Tekhnologiya sukhogo ekstrakta soka myakoti tykvy kak perspektivnogo ob"ekta pri sozdanii preparata, obladayushchego gipolipidemicheskoy aktivnost'yu [The technology of dry extract juice pumpkin pulp as a promising object to create the drug, which has hypolipidemic activity]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii [Development, research and marketing of the new pharmaceutical products*] 2017; 72: 113-115. (In Russ.)



- 11. Razhabova G.H., Karomatov M.D., Hoshimova N. Tykva kak lechebnoe rastenie i perspektivy ego primeneniya v klinike vnutrennikh bolezney [Pumpkin as the medical plant and the prospects of its application in clinic of internal diseases]. *Biologija i integrativnaja medicina [Biology and iintegrative medicine]* 2017; 3: 144-155. (In Russ.)
- 12. Bryon A., Kurlovs A.H., Dermauw W., Greenhalgh R., Riga M., Grbic M., Tirry L., Osakabe M., Vontas J., Clark R.M., Van Leeuwen T. Disruption of a horizontally transferred phytoene desaturase abolishes carotenoid accumulation and diapause in Tetranychus urticae. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(29): 5871-5880.
- 13. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. Journal of Natural Medicines 2020; 74(1): 1-16.
- 14. Melendez-Martinez A.J., Mapelli-Brahm P., Benitez-Gonzalez A., Stinco C.M. A comprehensive review on the colorless carotenoids phytoene and phytofluene. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2015; 572: 188-200.
- 15. Nishino A., Ichihara T., Takaha T., Kuriki T., Nihei H., Kawamoto K., Yasui H., Maoka T. Accumulation of paptika carotenoid in human plasma and erythrocytes. *J Oleo Sci* 2015; 64(10): 1135-1142.
- 16. Priyadarshani A.M.B. A review on factors influencing bioaccessibility and bioefficacy of carotenoids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017; 57(8): 1710-1717.
- 17. Rivera S., Vilaró F., Canela R. Determination of carotenoids by liquid chromatography/mass spectrometry: effect of several dopants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2011; 400: 1339-1346.
- 18. Stincoa C.M., Benítez-Gonzáleza A.M., Hernanzb D., Vicarioa I.M., Meléndez-Martíneza A.J. Development and validation of a rapid resolution liquid chromatography method for the screening of dietary plant isoprenoids: carotenoids, tocopherols and chlorophylls. *Journal of Chromatography A* 2014; 1370: 162-170.
- 19. Ying Wang, Sang-Jin Chung, Marjorie L. McCullough, Won O. Song, Luz Fernandez M., Sung I. Koo, Ock K. Dietary carotenoids are associated with cardiovascular disease risk biomarkers nediated by serum carotenoid concentrations. *Journal of Nutrition* 2014; 144(7): 1067-1074.



Сравнение эффективности «onlay» пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы полипропиленовым сетчатым имплантатом и двухслойным биокарбоновым сетчатым имплантатом

Розенфельд И. И.

к.м.н., врач-хирург

Чиликина Д. Л.

студентка, педиатрический факультет

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Розенфельд Игорь Игоревич; **e-mail:** <u>ii</u>ggo@mail.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данная статья является продолжением цикла исследований по вопросам оптимизации техники и методики проведения хирургических операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и основывается на использовании разработки автора – модели двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата. Целью данного исследования является освещение непосредственных и отдалённых результатов использования двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата в сравнении со стандартной методикой использования полипропиленового имплантата при оперировании больных с большими и гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы. Все пациенты были разделены на 2 исследовательские группы, которым была выполнена аллопластика различными имплантатами: І группа из 221 пациента, которым была выполнена аллопластика полипропиленовым сетчатым имплантатом (171 пациент с большими грыжами площадью $10\text{-}20 \text{ cm}^2$ и 50 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с площадью грыжевого дефекта более 20 см²); II группа из 79 пациентов, которым была выполнена оригинальная аллопластика двухслойным биокарбоновым сетчатым имплантатом (50 пациентов с большими грыжами и 29 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия). Послеоперационные осложнения классифицировались по шкале «Clavien-Dindo». Индекс «De Meester» использовался в качестве критерия сравнения. В статье рассмотрены результаты операций 300 пациентов по поводу больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы, из которых 79 были прооперированны с использованием опытного образца биокарбонового двухслойного сетчатого имплантата по патенту автора. В работе представлены непосредственные и отдалённые результаты. Результаты хирургического лечения являются пилотными и репрезентативными, которые определяют дальнейшую тактику и направление совершенствования операций по удалению больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Впервые приведены данные по использованию авторской разработки двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата и проведено сравнение с полипропиленовым сетчатым имплантатом при проведении «onlay» пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Получены достоверные отличия по рецидивам всех видов в пользу биокарбоновым сетчатым имплантатом (5,6 против 22,8%; р < 0,0001; точный критерий Фишера).

Ключевые слова: большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гигантские грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, аллопластика, «onlay» пластика, биокарбоновым двухслойным сетчатый имплантат, полипропиленовый сетчатый имплантат, техника операции

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-93-102

Для цитирования: Розенфельд И. И., Чиликина Д. Л. Сравнение эффективности "onlay" пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы полипропиленовым сетчатым имплантатом и двухслойным биокарбоновым сетчатым имплантатом. *Медицина* 2021; 9(1): 93-102.



Введение

Данная статья является продолжением цикла исследований по вопросам оптимизации техники и методики проведения хирургических операций при грыжах пищеводного отверстия и основывается на использовании разработки автора — модели двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата [2,3,4].

Целью данного исследования является освещение непосредственных и отдалённых результатов использования двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата в сравнении со стандартной методикой использования полипропиленового имплантата при оперировании больных с большими и гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.

Классическая методика «onlay» пластики полипропиленовым имплантатом предусматривает использование стандартной или облегчённой сетки с фиксацией её поверх сшитых ножек диафрагмы [1,6,7,9]. При этом формируется грубая рубцовая ткань, происходит значительное сморщивание сетки, сохраняется контакт имплантата с пищеводом, который приводит к развитию анатомического рецидива [5,8].

Разработанная методика лапароскопической двухслойной пластики с использованием двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата имеет два ключевых преимущества.

Во-первых, используемый имплантат не только является облегчённым, но и частично состоит из волокон биокарбона, которые являются сверхпрочным материалом, что снижает вероятность рецидива, а также моноакрила, который рассасывается на протяжении нескольких месяцев. При этом вокруг имплантата формируется мягкая рубцовая ткань, и сморщивание сетки происходит в небольшой степени.

Во-вторых, сетчатый имплантат закрывается ножками диафрагмы, которые препятствуют его контакту с пищеводом. Таким образом, имплантат не вызывает «пилящего» эффекта при дыхательных движениях диафрагмы. Эти преимущества резко снижают риск пищеводных осложнений.

Материал и методы исследования

Всего с 2014 по 2018 год по поводу больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы было прооперированно 300 пациентов. Из 300 пациентов 221 была установлена полипропиленовая сетка, а 79 больных были прооперированы с использованием опытного образца двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата по патенту автора (регистрационный № 20181 от 16.07.2018 года).



Все пациенты были разделены на 2 исследовательские группы, которым была выполнена аллопластика различными имплантатами:

- І группа из 221 пациента, которым была выполнена аллопластика полипропиленовым сетчатым имплантатом (171 пациент с большими грыжами площадью 10-20 см² и 50 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с площадью грыжевого дефекта более 20 см²).
- II группа из 79 пациентов, которым была выполнена оригинальная аллопластика двухслойным биокарбоновым сетчатым имплантатом (50 пациентов с большими грыжами и 29 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия).

Послеоперационные осложнения классифицировались по шкале «Clavien-Dindo», согласно которой:

- І степень любые отклонения от нормального послеоперационного течения, которые не требуют медикаментозного лечения (кроме антипиретиков, анальгетиков, антиэметиков) или хирургического вмешательства;
- II степень осложнения, которые не угрожают жизни, которые требует медикаментозного лечения, включая гемотрансфузии и парентеральное питание;
- III степень осложнения, которые не угрожают жизни и требуют хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства:
- ІІІ а степень без общей анестезии, ІІІ b степень под общей анестезией;
- IV степень осложнения, угрожающие жизни, в том числе цереброваскулярные осложнения, которые требуют лечения в условиях отделения интенсивной терапии:
- IV а степень дисфункция одного органа, включая диализ, IV b степень полиорганная недостаточность;
- V степень смерть.

Индекс «De Meester» использовался в качестве критерия сравнения, в норме он равен 14,7.



Результаты исследования и их обсуждение

Непосредственные результаты

Интраоперационных осложнений в І группе не наблюдалось.

Во II группе имело место 2 случая (2,5%) пневмоторакса, который требовал дренирования плевральной полости.

Достоверных отличий по частоте интраоперационных осложнений между группами не было (0,0 против 2,5% соответственно, p = 0,0643, точный критерий Фишера).

Послеоперационные осложнения в І группе имели место у 5 пациентов (2,2%): 3 случая ателектазов с лихорадкой и 1 случай инфицирования троакарной раны. Данные случаи были отнесены ко ІІ степени по классификации «Clavien-Dindo». Также наблюдался 1 случай поддиафрагмальной гематомы, которая требовала пункционного дренирования, что относилось к ІІІ а степени по классификации «Clavien-Dindo».

Послеоперационные осложнения во II группе имели место у 2 пациентов (2,5%): ателектазы с лихорадкой, которые относились ко II степени по классификации «Clavien-Dindo».

Достоверных отличий по частоте послеоперационных осложнений между группами не было (2,2 против 2,5%, p=0,5692, точный критерий Фишера). Средний послеоперационный койко-день составил 5,7±1,7 (2–13) дней в I группы и 5,9±1,3 (от 3 до 9) дней в II группе. По послеоперационным койко-дням достоверных отличий между группами выявлено не было (5,7±1,7 против 5,9±1,3, p=0,4113, критерий Манна-Уитни) (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение непосредственных результатов между I и II группой

Показатель	I группа (n=221)	II группа (n=79)	3начение <i>р</i>
Интраоперационные осложнения	2 (2,5%)	0	0,0643
Послеоперационные осложнения	5 (2,2%)	2 (2,5%)	0,5692
Послеоперационный койко-день	5,7 ± 1,7 (2-13)	5,9 ± 1,3 (3-9)	0,4113

Отдалённые результаты

В І группе из 221 пациента анатомические рецидивы всех видов были выявлены у 13 больных (5,6%). Они были распределены следующим образом: симптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив были выявлены у 7 пациентов (3%), симптомный анатомический рецидив — у 5 пациентов (2,2%), бессимптомный



анатомический рецидив и функциональный рецидив отсутствовали, бессимптомный анатомический рецидив выявлен у 1 пациента (0,4%). Функциональные рецидивы всех видов были выявлены у 6 пациентов (2,6%). Из них симптомные функциональные рецидивы были выявлены у 5 пациентов (2,2%), бессимптомный функциональный рецидив — у 1 пациента (0,4%). Рефлюкс-эзофагит был выявлен у 10 пациентов (4,3%). Средний индекс «De Meester», измеренный у 162 пациентов, составил 15,7±25,8 (3,3—45,4). Длительная функциональная дисфагия имела место у 19 пациентов (8,2%). Стриктуры имели место в 3-х случаях (1,3%). Повторные операции выполнены 2 пациентам (0,9%): у обоих по поводу симптомного анатомического рецидива и функционального рецидива.

Во II группе из 79 пациентов анатомические рецидивы всех видов были выявлены у 18 пациентов (22,8%). Они были распределены следующим образом: симптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив выявлены у 6 пациентов (7,6%), симптомный анатомический рецидив — у 9 пациентов (11,4%), бессимптомный анатомический рецидив — у 1 пациентки (1,3%), бессимптомный анатомический рецидив — у 2 пациентов (2,5%). Функциональные рецидивы всех видов были выявлены у 4-х пациентов (5%). Из них симптомные функциональные рецидивы были выявлены у 3-х пациентов (3,8%), бессимптомный функциональный рецидив — у 1 пациента (1,3%). Рефлюкс- эзофагит был выявлен у 9 пациентов (11,4%). Средний индекс «De Meester», измеренный у 60 пациентов, составил 31,3±51,8 (4,1–88,5). Длительная функциональная дисфагия имела место у 7 пациентов (8,8%). Стриктура имела место в 1 случае (1,3%). Повторные операции были выполнены у 4 пациентов (5%): у 2-х пациентов по поводу симптомного анатомического рецидива и функционального рецидива, у 1 пациентки по поводу стриктуры и у 1 больного по поводу симптомного анатомического рецидива.

По частоте анатомических рецидивов всех видов было выявлено достоверное различие в пользу I группы (5,6 против 22,8%, p < 0,0001, критерий x^2). По частоте симптомного анатомического рецидива и функционального рецидива достоверного различия выявлено не было (3 против 7%, p=0.0806, критерий x^2). По частоте симптомного анатомического рецидива выявлено достоверное различие в пользу I группы (2,2 против 11,4%, p=0,0007, критерий x^2). По частоте бессимптомных анатомических рецидивов и функциональных рецидивов достоверное различие выявлено не было (0,0 против 1,3%, p=0,2548, точный критерий Фишера). По частоте бессимптомных анатомических рецидивов достоверного различия также выявлено не было (0,4 против 2,5%, p = 0,1608, точный критерий Фишера). По частоте функциональных рецидивов всех видов достоверное различие выявлено не было (2,6 против 5,0%, p =0,2328, точный критерий Фишера). По частоте симптоматических функциональных рецидивов достоверного различия выявлено не было (2,2 против 3,8%, p = 0.3327, точный критерий Фишера). По частоте бессимптомных функциональных рецидивов достоверное различие выявлено также не было (0,4 против 1,3%, p=0,4455, точный критерий Фишера). По частоте рефлюкс-эзофагита выявлено достоверное различие в пользу I группы (4,3 против 11,4%, p=0,0239, критерий x^2). По среднему



индексу «De Meester» достоверное различие выявлено не было (15,7 \pm 25,8 против 31,3 \pm 51,8, p=0,0664, критерий Манна-Уитни). По частоте длительной функциональной дисфагии достоверное различие выявлено не было (8,2 против 8,8%, p=0,8603, точный критерий Фишера). По частоте стриктур пищевода достоверное различие выявлено также не было (1,3 против 1,3%, p=0,7307, точный критерий Фишера). По частоте повторных операций выявлено достоверное различие в пользу I группы (0,9 против 5,0%, p=0,0387, точный критерий Фишера) (табл. 2).

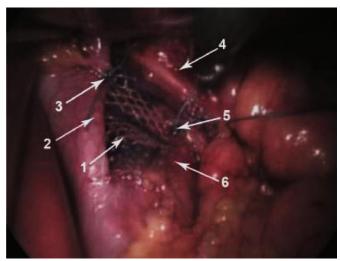
Таблица 2. Сравнение отдалённых результатов между I и II группой

Показатель	I группа (n = 221)	II группа (n = 79)	Значение <i>р</i>
Анатомические рецидивы всех видов	13 (5,6%)	18 (22,8%)	< 0,0001
Симптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив	7 (3,0%)	6 (7,6%)	0,0806
Симптомный анатомический рецидив	5 (2,2%)	9 (11,4%)	0,0007
Бессимптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,2548
Бессимптомный анатомический рецидив	1 (0,4%)	2 (2,5%)	0,1608
Функциональный рецидив всех видов	6 (2,6%)	4 (5,0%)	0,2328
Симптомные функциональные рецидивы	5 (2,2%)	3 (3,8%)	0,3327
Бессимптомный функциональный рецидив	1 (0,4%)	1 (1,3%)	0,4455
Рефлюкс – эзофагит	10 (4,3%)	9 (11,4%)	0,0239
Индекс «De Meester»	15,7 ± 25,8 (3,3–45,4)	31,3 ± 51,8 (4,1–88,5)	0,0664
Длительная функциональная дисфагия	19 (8,2%)	7 (8,8%)	0,8603
Стриктуры пищевода	3 (1,4%)	1 (1,3%)	0,7307
Повторные операции	2 (0,9%)	4 (5,0%)	0,0387

На основе анализа показателей рецидивов с использованием полипропиленового и биокарбонового имплантата была предложена методика двухслойной пластики, которую рекомендовалось выполнять по разработанной методике. Сначала мобилизовались ножки диафрагмы и части желудка, которая мигрировала, с удалением грыжевого мешка и созданием позадипищеводного туннеля, мобилизация дна желудка путём частичного рассечения желудочно-селезёночной связки и мобилизация пищевода с устранением его укорочения путём параэзофагеальной медиастинальной диссекции. Потом следует выполнить собственно пластику. Сначала края двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата в форме равнобедренного треугольника с длиной сторон по 4 см и длиной основания 3 см должны фиксироваться к каждой из ножек диафрагмы позади пищевода 2–3 узловыми нерассасывающимися швами (рис. 1).



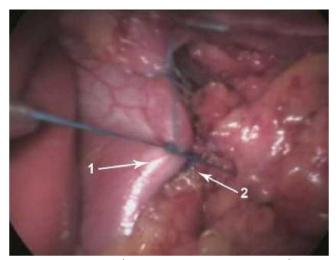
Рис. 1. Фиксация имплантата к ножкам диафрагмы



1 – сетчатый имплантат; 2 – правая ножка диафрагмы; 3 – шов, фиксирующий имплантат к правой ножки диафрагмы; 4 – пищевод; 5 – шов, фиксирующий имплантат к левой ножке диафрагмы; 6 – левая ножка диафрагмы.

При этом верхний край имплантата в виде основания треугольника не должен доходить до пищевода, полностью поднятого кверху на 1 см для исключения контакта. Таким образом, будет создаваться «первый пласт». Потом 2-3 узловыми швами ножки диафрагмы сшиваются между собой, что приводит к полному закрытию имплантата (рис. 2).

Рис. 2. Сшивание ножек с закрытием имплантата



1 – правая ножка диафрагмы; 2 – левая ножка диафрагмы.

При этом верхний шов не должен доходить до пищевода, полностью поднятого кверху на 0,5-1 см. Таким образом, будет создаваться «второй пласт». Пластику следует выполнять при введённом в желудок калибровочном зонде диаметром 30 Fr. Следующий этап — фундопликация по Ниссену с длиной манжетки 3 см, а также нерассасывающимся шовным материалом с использованием калибровочного зонда.



Выводы

По частоте анатомических рецидивов, в частности симптомных анатомических рецидивов, аллопластика дала достоверно худшие результаты во II исследовательской группе.

Аналогичные результаты были получены по частоте рефлюкс – эзофагита и повторным операциям. Достоверных отличий между сравниваемыми группами по частоте анатомических рецидивов выявлено не было.

Результаты аллопластики в II группе при использовании биокарбонового имплантата можно считать близкими к удовлетворительным, но они требуют улучшения за счёт использования особой техники проведения операций.

Результаты использования данной методики проведения операций будут статистически сравнены в дальнейших публикациях автора.

Литература

- 1. Грубник В.В., Малиновский А.В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гриж пищеводного отверстия диафрагмы. Одесса: ВМВ-типография, 2015. 106 с.
- 2. Розенфельд И.И., Акопян В.А. Классификация негативных результатов лапароскопических операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных-медиков "Молодежь практическому здравоохранению". Тверь: ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Совет молодых учёных и студентов. 2018; 856-858.
- 3. Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Исследование и практика в медицине*. 2018; 5 (4): 156-158.
- 4. Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Проблема больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы и результаты основных методов их пластики. *Анналы хирургии*. 2018; 3: 74-79.
- 5. Antoniou S.A., Koch O.O., Antoniou G.A. Mesh-reinforced hiatal hernia repair: a review on the effect on postoperative dysphagia and recurrence. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012; 397 (1): 19-27.doi: 10.1007/s00423-011-0829-0
- 6. Frantzides C.T., Carlson M.A., Loizides S. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surgical endoscopy.* 2010; 24 (5): 1017-24. *doi:* 10.1007/s00464-009-0718-6
- 7. Furnée E., Hazebroek E Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surgical endoscopy*. 2013; 27 (11): 3998-4008. *doi:* 10.1007/s00464-013-3036-y
- 8. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh-hiatoplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2002; 6 (3): 347-353. *doi:* 10.1016/s1091-255x(01)00025-7
- 9. Targarona E.M., Grisales S., Uyanik O. Long-term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. *World journal of surgery*. 2013; 37 (8): 1878–1882. *doi:*10.1007/s00268-013-2047-0



Comparison of the Effectiveness of «Onlay» Plastics of Large and Giant Hernias of The Esophageal Aperture of the Diaphragm with a Polypropylene Mesh Implant and a Biocarbon Double-Layer Mesh Implant

Rozenfeld I. I. MD PhD

Chilikina D. L.

Student, Pediatric 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.

Abstract

This article is a continuation of a series of studies on the optimization of techniques and methods of surgical operations for hernias of the esophageal aperture of the diaphragm and is based on the use of the author's development of a model of a two-layer biocarbon mesh implant. The purpose of this study is to highlight the immediate and long-term results of using a double-layer biocarbon mesh implant in comparison with the standard method of using a polypropylene implant when operating patients with large and giant hiatal hernia. All patients were split into 2 research groups that underwent alloplasty with various implants: Group I of 221 patients who underwent alloplasty with a polypropylene mesh implant (171 patients with large hernias of 10-20 cm²) and 50 patients with giant hernias of the esophageal orifice with the area of the hernial defect exceeding 20 cm²); Group II of 79 patients who underwent an original alloplasty with a bi-layer biocarbon mesh implant (50 patients with large hernias and 29 patients with giant hernia of the esophageal orifice). Postoperative complications were classified according to the Clavien-Dindo scale. De Meester index was used as a comparison criterion. The article discusses the results of operations of 300 patients for large and giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, of which 79 were operated on using a prototype biocarbon double-layer mesh implant according to the author's patent. The paper presents immediate and long-term results. The results of surgical treatment are pilot and representative, which determine the further tactics and direction of improving operations to remove large and giant hernias of the esophageal opening of the diaphragm. For the first time, data on the use of the author's development of a bi-layer biocarbon mesh implant are presented and compared with a polypropylene mesh implant during an «on-line» plastic repair of large and giant hiatal hernia. Significant differences were obtained in relapses of all types in favor of a biocarbon mesh implant (5,6 versus 22,8%; p < 0,0001; Fisher's exact test).

Keywords: large hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, alloplasty, «onlay» plastic, biocarbon double-layer mesh implant, polypropylene mesh implant, surgery technique

References

- 1. Grubnik V.V., Malinovskij A.V. Kriticheskie aspekty laparoskopicheskoj hirurgii gastroezofageal'noj reflyuksnoj bolezni i grizh pishchevodnogo otverstiya diafragmy. [Critical aspects of laparoscopic surgery of gastroesophageal reflux disease and esophageal cavity.]" Odessa. VMV-tipografiya. 2015: 106 p. (In Russ.)
- 2. Rozenfel'd I.I., Akopyan V.A. Klassifikaciya negativny`h rezul`tatov laparoskopicheskih operacij pri gry`zhah pishhevodnogo otverstiya diafragmy. [Classification of negative results of laparoscopic operations for hiatal hernia]. Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Medical Scientists "Youth for Practical Health Care". Tver: FSBEI of Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Council of Young Scientists and Students. 2018; 856-858. (In Russ.)



- 3. Rozenfel`d I.I., Chilikina D.L. Ocenka rezul`tatov ispol`zovaniya setchaty`h implantatov pri alloplastike gry`zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy [Assessment of the results of using mesh implants in alloplasty of the hiatal hernia.] *Issledovanie i praktika v medicine [Research and practice in medicine]* 2018; 5 (4): 156-158. (In Russ.)
- 4. Rozenfel'd I.I., Chilikina D.L. Problema bol'shix i gigantskix gry'zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy' i rezul'taty' osnovny'x metodov ix plastiki. [The problem of large and giant hiatal hernia and the results of the main methods of plastics.] *Annaly xirurgii* [Annals of Surgery] 2018; 3: 74-79. (In Russ.)
- 5. Antoniou S.A., Koch O.O., Antoniou G.A. Mesh-reinforced hiatal hernia repair: a review on the effect on postoperative dysphagia and recurrence. *Langenbeck's archives of surgery.* 2012; 397 (1): 19-27.doi: 10.1007/s00423-011-0829-0
- 6. Frantzides C.T., Carlson M.A., Loizides S. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surgical endoscopy.* 2010; 24 (5): 1017-24. *doi:* 10.1007/s00464-009-0718-6
- 7. Furnée E., Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surgical endoscopy*. 2013; 27 (11): 3998-4008. *doi:* 10.1007/s00464-013-3036-y
- 8. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh-hiatoplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Journal of* gastrointestinal surgery. 2002; 6 (3): 347-353. *doi:* 10.1016/s1091-255x(01)00025-7
- 9. Targarona E.M., Grisales S., Uyanik O. Long-term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. *World journal of surgery*. 2013; 37 (8): 1878-1882. *doi:*10.1007/s00268-013-2047-0



Аналитический обзор некоторых причин развития и диагноза тромбоэмболических осложнений

Саткеева А. Ж.

к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог

Национальный хирургический центр им. М.М. Мамакеева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Автор для корреспонденции: Camкeeвa Aйтбубу Жантайбековна; **e-mail:** aytbubu.satkeeva@bk.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Введение: представлено аналитическое исследование вопросов, касающихся тромбоэмболических осложнений при хирургических заболеваниях, а также возможностей современных тестов, методов и технологий для уточнения диагностической и лечебно-профилактической тактики. Цель исследования: выполнить краткий аналитический обзор некоторых причин развития тромбоэмболических осложнений и современных методов их диагностики. Методы исследования: критический анализ данных научных работ российских и зарубежных авторов, опубликованных в период 1992-2018 гг. и касающихся вопросов оптимизации диагностической и лечебно-профилактической тактики при тромбоэмболических осложнениях. Результаты исследования: определены основные проблемы и причины тромбоэмболических осложнений при хирургических заболеваниях, а также выполнена оценка в этом возможностей современных тестов, методов и технологий с обозначением направления дальнейшей работы. Заключение: обозначены перспективы конкретизации целевых исследований проблем диагностики и лечения тромбоэмболических осложнений в хирургической практике.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, причины и методы диагностики тромбоэмболических осложнений

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-103-115

Для цитирования: Саткеева А. Ж. Аналитический обзор некоторых причин развития и диагноза тромбоэмболических осложнений. *Медицина* 2021; 9(1): 103-115.

Введение

Несмотря на очевидные общие успехи в диагностике тромбоэмболических осложнений (ТЭО), к сожалению, до сих пор остается нерешенной проблема их раннего прогнозирования у хирургических больных в до- и послеоперационном периодах [7,9-11]. В этом аспекте целесообразны любые аналитические исследования вопросов, касающихся тромбоэмболических осложнений при хирургических заболеваниях, а также любая оценка возможностей современных тестов, методов и технологий для уточнения диагностической и лечебно-профилактической тактики.



Цель исследования

Выполнить краткий аналитический обзор некоторых причин развития тромбоэмболических осложнений и современных методов их диагностики.

Материал и методы

Тип исследования: Аналитический обзор литературы.

Объект исследования и отбор материалов: Публикационные данных научных работ российских и зарубежных авторов, опубликованных в период 1992-2018 гг.

Методика исследования и обобщения материалов: Целевой анализ, сопоставление и обобщение сведений, касающихся вопросов оптимизации диагностической и лечебно-профилактической тактики при тромбоэмболических осложнениях.

Результаты анализа и их обсуждение

На наш взгляд, очевидно возникновение вопросов двоякого характера. Во-первых, каковы основные причины развития ТЭО, скажем, тактико-технического характера? Во-вторых, каковы вероятные возможности и применимости современных тестов, методов и технологий для ранней диагностики ТЭО?

Исходя из сказанного выше, следует подчеркнуть, что актуальность раннего выявления ТЭО во многом обусловлена не столько высокой летальностью от них, сколько, главным образом, неопределенностью в вопросах эффективности и применимости предложенных тестов, методов и технологий раннего диагноза и достоверного прогноза ТЭО [8,10]. В этой связи, как нам кажется, одной из актуальных и современных исследовательских задач является осуществление факторного анализа причин ТЭО у оперированных больных, от чего, кстати, зависит достаточно высокий, даже по сегодняшним меркам, уровень послеоперационной летальности (14-28%) [4-7].

Анализ даже небольшого числа специализированной литературы (32 названия) показывает, что в 25% и более случаев ТЭО развиваются у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде [1-3]. По сводным данным, при различной хирургической патологии частота послеоперационного тромбоза глубоких вен достигает 32% [2,4-7]. Ряд авторов сообщают о том, что частота ТЭО при переломах головки бедренной кости составляет 45%, при множественных травмах — 50% [10-16]. Частота ТЭО после гинекологических операций составляет в среднем 17%. Причем, как подчеркивают



соответствующие исследователи, частота ТЭО составляет 22% при злокачественных новообразованиях и 14% — при доброкачественных [16,19].

Анализ также показывает, что нужно учитывать факт повышенного риска венозного стаза и тромбоза у больных после операций на органах брюшной полости, а также после ортопедических операций на нижних конечностях. В частности, риск развития ТЭО после брюшнополостных вмешательств по поводу кишечной патологии увеличивается в 3 раза [32,33], тогда как после эндопротезирования тазобедренного сустава риск возникновения венозных тромбозов достигает 60%, тромбозов глубоких вен — 57%, а частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) составляет 2,8% [28-31].

Нужно заметить, что, в целом, ежегодно от ТЭО магистральных вен и легочной артерии (ЛА) погибает 0,1% населения земного шара. Причем, послеоперационная летальность при ТЭЛА в настоящее время достигает 21% [4-6]. Между тем, это создает серьезную научно-клиническую проблему, которую следует незамедлительно решать. Сущность другой проблемы заключается в том, что, несмотря, казалось бы, на достаточную демонстративность клинических признаков ТЭЛА, в силу различных причин сохраняется низкая их диагностическая специфичность [2-5]. На наш взгляд, сказанное лишь актуализирует вопрос научного разрешения проблемы.

В вышеуказанном ракурсе, даже показатели гемостаза, как «прямые» критерии деятельности этой системы, в ряде случаев также демонстрируют недостаточную диагностическую и прогностическую значимость [1-3,6]. Возникают вопросы следующего характера. Во-первых, может ли этот метод стать базовым и доступным в ранней диагностике ТЭО в целом? Во-вторых, каковы шансы других тестов и технологий, предложенных для этой цели? В аспекте сказанного и высвечивается вторая актуальная задача — анализ диагностической и прогностической состоятельности различных тестов, методов и технологий при ТЭО.

Попытаемся развернуть первую нашу задачу, а именно провести анализ причин ТЭО. Причем, есть необходимость высветить два условных аспекта — хирургический и анестезиологический. На наш взгляд, основными причинами, способствующими возникновению в послеоперационном периоде ТЭО являются следующие факторы, преимущественно хирургического плана [8]:

- 1) ошибки хирургов на этапе планирования хирургического вмешательства при анализе факторов риска, которые могут привести к послеоперационному осложнению;
- 2) проведение диагностических исследований не в полном объеме, что в свою очередь создает хирургам дополнительные трудности в определении степени риска развития осложнений до операции;



3) несвоевременное выявление сопутствующих патологий, отражающихся на функциональной «прочности» пациента, а также длительная и травматичная операция.

Что касается причин, способствующих возникновению послеоперационных ТЭО, преимущественно анестезиологического плана, то можно выделить следующие группы факторов [8]:

- 1) релаксация мышц при неадекватном и длительном наркозе, способствующая активизации выброса тромбопластина и других биоактивных веществ;
- 2) ухудшение тока крови в сосудах микроциркуляторного русла при релаксации мышц во время длительного и поверхностного наркоза;
- 3) неправильный подбор типа и метода наркоза, сопровождающейся критическим нарушением гомеостаза организма во время операции;
- 4) неадекватное восполнение кровопотери и дефицита сосудистого подпора, сопровождающееся, как известно, нарушением микроциркуляции на фоне или в силу различных причин (преклонный возраст пациента, неустойчивая гемодинамика во время операции пр.) во время операции послеоперационном периоде.

На наш взгляд, такая условная перегруппировка факторов развития ТЭО, разумеется, далеко не полная, оправдана не столько с дидактических позиций, сколько с позиции акцентирования важности клинико-физиологических доводов. В этом плане, будучи клиницистом, хотелось бы отметить следующее. Безусловно, патофизиологические и патоморфологические аспекты ТЭО имеют важнейшее значение [7,18]. Попытаемся привести следующие аргументы и научные факты на примере тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Как известно, ТЭЛА — это окклюзия артериального русла легких тромбами. Наличие эмболов является причиной увеличения концентрации в русле крови простагландинов, эйкозаноидов, серотонина и гистамина, о чем сообщают многие исследователи [7,18]. По их общему мнению, такая динамика биоактивных веществ сопровождается генерализованным спазмом сосудов малого круга кровообращения [7]. Исход очевиден — в организме больного наступает патологическое перераспределение циркулирующей крови со всеми вытекающими отсюда последствиями [7,18].

Как известно, ТЭЛА характеризуется ишемией, аритмией, повышением легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой или левожелудочковой недостаточностью [12,18]. Так развивается кризис дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Между тем, и следует это подчеркнуть, исключительно важна как причина ТЭО



дисфункция другой системы — коагуляционной. По нашему мнению, именно механизмы поломки этой системы, отличающейся патофизиологической сложностью, остаются наименее изученными до сих пор. Некоторые вопросы этого порядка являются предметом наших научных исследований.

Однако, как подчеркивалось выше, задачей данной работы является обзор некоторых причин развития ТЭО. Подводя итоги первой части работы, хотелось бы отметить следующее. Есть множество причин, способствующих возникновению послеоперационных ТЭО (статус заболевания, «прочность» пациента, степень «поломки» организма и пр.), но есть еще те или иные профессиональные упущения хирургов и анестезиологов, важных для запуска механизмов развития ТЭО. На наш взгляд очевидно, что возникает необходимость учесть эти факторы уже на этапе планирования хирургического вмешательства проводить организационные, тактико-тактические и клинико-физиологические меры профилактики ТЭО.

В ракурсе второй нашей задачи, а именно оценки диагностической и прогностической состоятельности различных тестов, методов и технологий при ТЭО, хотелось бы заметить следующее. В настоящее время многочисленные методы инструментальной диагностики ТЭО ориентированы на выявление локализации и характера тромбоза и его стадии [7]. Однако, на наш взгляд, нужно исходить из того, что при любых оперативных вмешательствах активизируются механизмы системной воспалительной реакции, в результате которой в крови образуется большое количество биоактивных веществ, способствующих гибели эндотелиальных клеток с последующим обнажением субэндотелиального слоя [7,12,18]. Каковы последствия такого процесса?

Общеизвестно, что во время операций активизируется свертывающая способность крови, с увеличением содержания маркеров внутрисосудистого свертывания. Также в процессе оперативного вмешательства активизируется выброс тканевого тромбопластина в кровоток, увеличивая риск тромбообразования, о чем сообщают ряд авторов [7,12,18]. Как подчеркивает другая группа исследователей, вышеуказанный механизм в особенности демонстративен в онкологической практике [7,18].

По сути, онкобольной является практически классическим материалом для наблюдения не только клинической, но и патофизиологической цепочки развития ТЭО. Общеизвестно, что у онкологических больных четко выражена повышенная выработка опухолевыми клетками не только тканевого тромбопластина, но и опухолевого прокоагулянта. С другой стороны, наличие опухолевого процесса, как правило, сопровождается замедлением кровотока за счет сдавления сосудов и ростом содержания в крови провоспалительных цитокинов, блокирующих клетки эндотелия [7,18].

Ряд исследователей установили, что у онкобольных на фоне уменьшения в организме уровня антитромбина III и протеина С, наблюдается увеличенная агрегационная способность тромбоцитов и повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови.



Причем активность прокоагулянтной части гемостаза способствует локальному образованию фибрина в области опухолевых клеток, что, в свою очередь, приводит к развитию ТЭО [5,6,12].

Безусловно, одной из причин, увеличивающих риск развития ТЭО у онкобольных, противоопухолевая терапия применением комбинации является С химиотерапевтических препаратов. В частности, использование ингибитора ангиогенеза в сочетании с химиотерапевтическими препаратами, о чем сообщают ряд исследователей [7,12,18]. По мнению другой группы исследователей, причинами активизации системы противоопухолевой гемостаза при проведении терапии являются такие патофизиологические факторы, как освобождение прокоагулянтов онкологическими клетками и увеличение уровня фактора Виллебрандта [6,21].

Авторами установлено, что при любых обширных оперативных вмешательствах у больных часто возникает синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), в основе которого лежит критическое увеличение концентрации тромбопластина, поступившего в русло крови из разрушенных при операции тканей [5-7,12]. Известно, что при диагностике ДВС с целью получения объективных критериев состояния системы гемостаза, возникает необходимость определения как коагуляционного, так и сосудистотромбоцитарного компонентов гемостаза [6,18]. В частности, определения количества тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, протромбинового индекса, фибриногена и др. К сожалению, доступность гемостазиологических методов исследования ограничена, и с этим следует считаться.

В клиническом плане всегда актуален вопрос: Каково влияние типа или метода анестезиологического пособия во время операции на процесс развития ТЭО? Разумеется, на развитие ТЭО они оказывают чуть ли решающее влияние. Так, эпидуральная анестезия и аналгезия снижает проявления гиперкоагуляции и тем самым уменьшает частоту тромбозов и тромбоэмболии, считают ряд исследователей [7,12]. О том, что использование комбинированной спинально-эпидуральной анестезии с управляемой гипотонией снижает в 4 раза риск развития тромбоза вен нижних конечностей по сравнению с применением эндотрахеального наркоза и миорелаксантов сообщает другая группа исследователей [9,10].

Все исследователи солидарны с утверждением о том, что тромбообразование усугубляется длительной иммобилизацией конечностей, наличием различной степени дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. В этом аспекте, логичным и важным является сообщение ряда авторов о том, что применение регионарной анестезии снижает риск развития ТЭО [6,18].

По данным ряда авторов, повышенный процент летальности выявлен у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. По их мнению, при этом в кровь



больного поступает коагулянт в виде нейротромбопластина, что способствует развитию ДВС-синдрома [6,7,18]. В анестезиологической практике этот прогностически важный механизм развития ТЭО всегда следует иметь в виду. Кстати, о таком механизме развития ТЭО сообщают и другие авторы. По их мнению, причинами возникновения ТЭО также являются случаи, когда пациентам с сердечной недостаточностью назначают большие дозы диуретиков и не всегда параллельно назначают гепарин [7,18].

Ряд исследователей акцентируют внимание на том, что одной из причин, увеличивающих риск развития ТЭО, является длительный постельный режим пациента [7,18]. В этом плане, согласно исследованиям Ж.Т. Артыкбаева, процент фатальных случаев ТЭЛА даже у нехирургических больных порою достигает критических границ (70-80%) [6,12].

Нужно заметить, что для диагностики и своевременного прогнозирования ТЭО предложены множество методов и технологий. Исследования А.С. Петриковой показали целесообразность диагностики тромбогенных ДНК-полиморфизмов, наличие которых увеличивает риск венозных ТЭО. Автор изучила факторы тромбогенного риска и доказала факт существования взаимосвязи эпизодов венозного тромбоза с носительством врожденных факторов тромбогенного риска [11-15].

- И.С. Воробьева установила эффективность использования взаимосвязи фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и гена PAI-1 в сыворотке крови, вместе, как известно, характеризующих предрасположенность пациентов к тромбозам. По ее данным, концентрация оксистата, эндотелина-1 и ФРЭС сыворотки крови дают дополнительную информацию о состоянии внутрисосудистого воспаления на фоне введения гепарина [16].
- Э.В. Аленчева, на основании своих исследований считает, что фармакомеханическая профилактика в сочетании с интермиттирующуей пневматической компрессией на фоне введения антикоагулянтов позволяет снизить риск возникновения ТЭО до 86%, а у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска обеспечивает снижение абсолютного риска развития ТЭО на 9,8% [17].
- В последние годы установлено, что повышение достоверности оценки риска возникновения ТЭО в до- и послеоперационный периоды достигается при комплексной оценке характеристик свертывающей системы крови при применении теста «тромбодинамика» [20]. Особенностью данного тест-метода является возможность выявления как гиперкоагуляции, так и гипокоагуляции на ранней стадии, то есть до клинической манифестации критического нарушения гемостаза и последующего развития ТЭО [21,22].

Безусловный клинический и научный интерес вызывают генетические исследования. По A.C. Петриковой, носительство мутаций генов фактора V Leiden (1691 G \rightarrow A), увеличивает общий риск возникновения и развития ТЭО в 14,9 раз. Ею доказано увеличение концентрации: фибриногена (FGb 455 G \rightarrow A) — в 4,9 раза; протромбина (FII 20210 G \rightarrow A) — в



2.8 раза; ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I 675 4G→5G) — в 1.6 раза; гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 $T \rightarrow C$) — в 1,6 раза; метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C→T) – в 1,2 раза. По Н.Е. Агибовой, при оценке риска ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной достаточно высокой прогностической способностью обладает прогностическая модель, учитывающая носительство полиморфных аллелей -455A гена фибриногена В и 807T гена ITGA2 [23].

Причинами увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ТЭО у женщин перименопаузального периода является применение менопаузальной гормональной и заместительной гормональной терапии. Так, Т.Ю. Пестрикова и соавт. [24] установили, что применение заместительной гормональной терапии увеличивает риск развития венозных тромбозов в 3,6 раза, а при сочетании или наличии мутации фактора V Leiden, а также мутации протромбина G20210A — в 11 раз [25-27]. Авторы, в целях снижения риска развития сердечно-сосудистых и ТЭО, в качестве профилактических мероприятий предлагают применение препарата дипиридамола, нормализующего венозный отток, а в итоге снижающего риск возникновения тромбоза глубоких вен [28].

По мнению вышеуказанных авторов, дипиридамол способствует уменьшению адгезивности тромбоцитов, что снижает тромбообразование в сосудах. Причем, механизм действия дипиридамола, как антиагреганта, реализуется на эффекте активаторов аденилатциклазы, ингибиторов циклооксигеназы и ингибиторов фосфодиэстеразы [28].

В настоящее время, к перспективным методам раннего выявления ТЭО относят способ определения высокого тромбогенного риска при беременности для проведения гепаринопрофилактики. Данный способ основывается на анализе пиковой концентрации тромбина и эндогенного тромбинового потенциала в тесте генерации тромбина (Патент RU 2 564 945 C1) [34]. Очевидным преимуществом метода является возможность реализации цельной программы гепаринопрофилактики ТЭО.

Выводы

Таким образом, на основании краткого обзора литературы можно сделать два резюме:

Во-первых, причинами, способствующими возникновению послеоперационных ТЭО, являются не только статус заболевания и пациента, но и те или иные профессиональные упущения хирургов и анестезиологов. В этой связи, необходимо на базе факторного анализа уже на этапе планирования хирургического вмешательства проводить организационные, тактико-тактические и клинико-физиологические меры профилактики ТЭО;



Во-вторых, в целях ранней диагностики и прогнозирования ТЭО необходимо использовать общедоступные и специфические диагностические тесты, методы и технологии. В связи с тем, что универсальным механизмом развития ТЭО является коагуляционный кризис, то необходимо использовать в качестве базового и прямого метода показатели коагуляционного гомеостаза.

Литература

- 1. Аленчева Э.В., Лобастов К.В., Баринов В.Е. Интермиттирующая пневматическая компрессия в составе комплексной профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с чрезвычайно высоким риском их возникновения. *Кремлевская медицина* 2018; (2):121-130.
- 2. Агибова Н.Е., Боева О.И. Прогнозирование риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Современные проблемы науки и образования. 2017; (5): 91.
- 3. Баландина А.Н. Регистрация фибринолиза методом тромбодинамики. Материалы общероссийской научно-практической конференции "Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики" Москва, 2013.
- 4. Березницкий Я.С., Бойко В.В., Брусницина М.П. Клинические рекомендации для врачей по вопросам организации и оказания медицинской помощи больным с острыми хирургическими заболеваниями органов живота. Киев, 2004. 354 с.
- 5. Воробьева И.С., Никитина В.В., Гладилин Г.П. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель прогноза риска возникновения тромбоэмболических осложнений у больных ортопедического профиля. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12(3): 354-358.
- 6. Вагин И.В., Карипидин Г.П, Барышев А.Г. Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6): 44-49.
- 7. Гарифуллов Г.Г., Зиатдинов Б.Г., Шигаев Е.С. Диагностика и профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии после операций на крупных суставах. *Практическая медицина*. 2011; (7): 12-17.
- 8. Гарифуллов Г.Г., Коваленко А.Н. Антикоагулянтная профилактика тромбоэмболических осложнений при эндоротезировании тазобедренного сустава. *Практическая медицина*. 2010; (8): 89-92.
- 9. Дрюк Н.Ф., Чернуха Л.М., Никишин Н.Ф. Современные возможности диагностики и хирургического лечения острого тромбофлебита и тяжелых форм варикозной болезни *Клінічна хірургія*. 2003; (2): 35-40.
- 10. Капустин С.И., Шмелева В.М., Паншина А.М. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2004; 11(3): 10-15.
- 11. Кириенко А.И., Золотухин И.А., Леонтьев С.Г. Как проводят профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в хирургических стационарах. *Флебология* 2011; (5): 10-13.
- 12. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Стратегия профилактики острых венозных тромбозов у хирургических больных. *Трудный пациент* 2004; 2(5): 3-7.
- 13. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016; (6): 108-114.



- 14. Момот А.П., Трухина Д.А. Способ определения высокого тромбогенного риска при беременности для проведения гепаринопрофилактики. Патент RU 2 564 945 C1.
- 15. Матвійчук Б.О., Николайчук Б.Я., Лисович Б.І. Особливості виникнення і попередження тромбоемболії легеневої артерії у невідкладній абдомінальній хірургії. *Клінічна хірургів*. 2004; (7): 28-31.
- 16. Пристром А.М., Тябут Т.Д., Сукало Е.А. Тромбоэмболия легочной артерии. Минск: БелМАПО, 2011. 120 с.
- 17. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Белых В.И. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений. *Медицина и образование в Сибири*. 2012; (4): 27.
- 18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Возможность профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной/менопаузальной терапии (обзор литературы). *Трудный пациент.* 2018; 16(1-2): 5-8.
- 19. Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г, Одинцова А.Х. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и развитие тромбоэмболических осложнений. *Практическая медицина.* 2016; (4-2): 88-91.
- 20. Рыков А.Г., Дьяков Д.Д., Коршняк В.Ю. Длительная медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений при операциях на крупных суставах. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012; (3): 57-59.
- 21. Савельев В.С., Яблоков Е.Г, Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. М.: Медицина, 1990. 335 с.
- 22. Савельев В.С., Затевахин И.И., Степанов Н.В. Острая непроходимость бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей. М.: Медицина, 1987. 302 с.
- 23. Савельев В.С., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта. *Флебология*. 2013; (7): 4-8.
- 24. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д, Тютюмова Е.А, Антитромбоцитарная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2016; (8): 24-33.
- 25. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА. 2011. 1050 с.
- 26. Шевела А.И., Егоров В.А., Севастьянова К.С. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; (5): 95-99.
- 27. Яценко С.М. Зміни активності тромбоцитів та результати хірургічного лікування раку ободової кишки під впливом гепаринів і тиклопідину. *Клінічна хірургія.* 2004; (3): 34-37.
- 28. Anderson F.A., Wheeler H.B. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch. Intern. Med.* 1992; V. 152. (6): 1660-1664.
- 29. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest.* 2008; V. 133. (6): 381-453.
- 30. Jacobs B., Henke P.K. Evidence-Based Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(2): 239-253.
- 31. Ziller M., Ziller V., Haas G., Rex J., Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices. A patient database analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289 (2): 413-9.
- 32. Yoshida H., Granger D.N. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; (15):1245-1255.



Some Causes for the Development and Diagnosis of Thromboembolic Complications. Analytical Review

Satkeeva A. J.

MD, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator

M.M. Mamakeev National Surgical Center, Bishkek, Kyrgyz Republic

Corresponding Author: Satkeeva A.J.; e-mail: aytbubu.satkeeva@bk.ru Conflict of interest. None declared.
Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction: analytical study of issues related to thromboembolic complications in surgical diseases, as well as the possibilities of modern tests, methods and technologies to clarify diagnostic and therapeutic-preventive tactics. **Objective of research** is to perform a brief analytical review of some of the causes of thromboembolic complications and modern methods of diagnosing them. **Methods of research:** A critical analysis of the data of scientific works of Russian and foreign authors published in the period 1992-2018 concerning the issues of optimization of diagnostic and therapeutic tactics for thromboembolic complications. **Results of research:** The main problems and causes of thromboembolic complications in surgical diseases have been identified, and the capabilities of modern tests, methods and technologies have been assessed, indicating the direction for further work. **Conclusion:** The perspectives of targeting research of problems of diagnostics and treatment of thromboembolic complications in surgical practice were outlined.

Keywords: thromboembolic complications, causes, methods of diagnosis

References

- 1. Alencheva E.V., Lobastov K.V., Barinov V.E. Intermittiruyushchaya pnevmaticheskaya kompressiya v sostave kompleksnoj profilaktiki posleoperacionnyh venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij u hirurgicheskih pacientov s chrezvychajno vysokim riskom ih vozniknoveniya [Intermittent pneumatic compression as part of complex prevention of postoperative venous thromboembolic complications in surgical patients with an extremely high risk of their occurrence]. *Kremlevskaya medicina [Kremlin medicine]* 2018; (2):121-130. (In Russ.)
- 2. Agibova N.E., Boeva O.I. Prognozirovanie riska tromboembolicheskih oslozhnenij u pacientov s neklapannoj fibrillyaciej predserdij. [Predicting the risk of thromboembolic complications in patients with nonvalvular atrial fibrillation]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education] 2017; (5): 91. (In Russ.)
- 3. Balandina A.N. Registraciya fibrinoliza metodom trombodinamiki. [Registration of fibrinolysis by thrombodynamics.] Materialy obshcherossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Effektivnaya laboratornaya medicina: metody i sredstva analiza, sposoby organizacii i standarty praktiki". [Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference "Effective Laboratory Medicine: Methods and Tools of Analysis, Methods of Organization and Standards of Practice."] Moscow, 2013. (In Russ.)
- 4. Bereznickij Ya.S., Bojko V.V., Brusnicina M.P. Klinicheskie rekomendacii dlya vrachej po voprosam organizacii i okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym s ostrymi hirurgicheskimi zabolevaniyami organov zhivota. [Clinical guidelines for doctors on the organization and provision of medical care to patients with acute surgical diseases of the abdominal organs.] Kiev, 2004. (In Russ.)
- 5. Vorob'eva I.S., Nikitina V.V., Gladilin G.P. Faktor rosta endoteliya sosudov kak pokazatel' prognoza riska vozniknoveniya tromboembolicheskih oslozhnenij u bol'nyh ortopedicheskogo profilya. [Vascular endothelial growth factor as an indicator of predicting the risk of thromboembolic complications in orthopedic patients.] *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]* 2016; 12(3): 354-358. (In Russ.)



- 6. Vagin I.V., Karipidin G.P, Baryshev A.G. Ispol'zovanie testa trombodinamiki v kompleksnom perioperacionnom monitoringe svertyvayushchej sistemy krovi u hirurgicheskih bol'nyh. [Use of the thrombodynamics test in the complex perioperative monitoring of the blood coagulation system in surgical patients.] *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin] 2018; 25(6): 44-49. (In Russ.)
- 7. Garifullov G.G., Ziatdinov B.G., Shigaev E.S. Diagnostika i profilaktika tromboembolicheskih oslozhnenij v travmatologii i ortopedii posle operacij na krupnyh sustavah. [Diagnostics and prevention of thromboembolic complications in traumatology and orthopedics after surgery on large joints.] *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]* 2011; (7): 12-17. (In Russ.)
- 8. Garifullov G.G., Kovalenko A.N. Antikoagulyantnaya profilaktika tromboembolicheskih oslozhnenij pri endorotezirovanii tazobedrennogo sustava. [Anticoagulant Prevention of Thromboembolic Complications in Hip Endorothesis.] *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]* 2010; (8): 89-92. (In Russ.)
- 9. Dryuk N.F., Chernuha L.M., Nikishin N.F. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya ostrogo tromboflebita i tyazhelyh form varikoznoj bolezni. [Modern opportunities in diagnostics and surgical treatment of acute thrombophlebitis and severe forms of varicose veins.] *Klinichna hirurgiya* [Clinical surgery] 2003; (2): 35-40. (In Russ.)
- 10. Kapustin S.I., Shmeleva V.M., Panshina A.M. Geneticheskaya predraspolozhennost' k venoznomu trombozu: rol' polimorfizmov komponentov plazmennogo i trombocitarnogo zven'ev gemostaza. [Genetic predisposition to venous thrombosis: the role of polymorphisms of plasma and platelet components of hemostasis.] *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova [Scientific notes of St. Petersburg I.P. Pavlov Medical University]* 2004; 11(3): 10-15. (In Russ.)
- 11. Kirienko A.I., Zolotuhin I.A., Leont'ev S.G. Kak provodyat profilaktiku venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij v hirurgicheskih stacionarah. [How to prevent venous thromboembolic complications in surgical hospitals.] *Flebologiya* [*Flebology*] 2011; (5): 10-13. (In Russ.)
- 12. Kirienko A.I., Andriyashkin V.V. Strategiya profilaktiki ostryh venoznyh trombozov u hirurgicheskih bol'nyh. [Acute venous thrombosis prevention strategy in surgical patients.] *Trudnyj pacient [Difficult patient]* 2004; 2(5): 3-7. (In Russ.)
- 13. Kuznecova I.V. Metabolicheskie effekty kombinirovannoj gormonal'noj kontracepcii i risk tromboticheskih oslozhnenij. [Metabolic Effects of Combined Hormonal Contraception and the Risk of Thrombotic Complications.] *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]* 2016; (6): 108-114. (In Russ.)
- 14. Momot A.P., Truhina D.A. Sposob opredeleniya vysokogo trombogennogo riska pri beremennosti dlya provedeniya geparinoprofilaktiki. [Method for determining high thrombogenic risk during pregnancy for heparin prophylaxis.] Patent right RU 2 564 945 C1. (In Russ.)
- 15. Matvijchuk B.O., Nikolajchuk B.Ya., Lisovich B.I. Osoblivosti viniknennya i poperedzhennya tromboemboliï legenevoï arteriï u nevidkladnij abdominal'nij hirurgiï. [Features of occurrence and prevention of pulmonary embolism in emergency abdominal surgery.] *Klinichna hirurgiya* [Clinical surgery] 2004; (7): 28-31. (In Ukr.)
- 16. Pristrom A.M., Tyabut T.D., Sukalo E.A. Tromboemboliya legochnoj arterii. [Pulmonary artery thromboembolism] Minsk: BelMAPO, 2011. (In Russ.)
- 17. Petrikov A.S., Shojhet Ya.N., Belyh V.I. Rol' geneticheskih polimorfizmov v vozniknovenii venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij. [The role of genetic polymorphisms in the occurrence of venous thromboembolic complications.] *Medicina i obrazovanie v Sibiri [Medicine and education in Siberia]* 2012; (4): 27. (In Russ.)
- 18. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Vozmozhnost' profilaktiki tromboembolicheskih oslozhnenij u zhenshchin na fone priema zamestitel'noj gormonal'noj / menopauzal'noj terapii (obzor literatury). [The possibility of prevention of thromboembolic complications in women on the background of hormone replacement therapy / menopausal therapy (literature review).] *Trudnyj pacient* [Difficult patient] 2018; 16(1-2): 5-8. (In Russ.)



- 19. Ramazanova A.H., Mustafin I.G, Odincova A.H. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika: epidemiologiya i razvitie tromboembolicheskih oslozhnenij. [Inflammatory bowel diseases: epidemiology and development of thromboembolic complications.] *Prakticheskaya medicina* [*Practical medicine*] 2016; (4-2): 88-91. (In Russ.)
- 20. Rykov A.G., D'yakov D.D., Korshnyak V.Yu. Dlitel'naya medikamentoznaya profilaktika tromboembolicheskih oslozhnenij pri operaciyah na krupnyh sustavah. [Long-term drug assisted prevention of thromboembolic complications in operations on large joints.] *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology*] 2012; (3): 57-59. (In Russ.)
- 21. Savel'ev V.S., Yablokov E.G, Kirienko A.I. Massivnaya emboliya legochnyh arterij. [Massive pulmonary embolism.] Moscow: Medicina. 1990. (In Russ.)
- 22. Savel'ev V.S., Zatevahin I.I., Stepanov N.V. Ostraya neprohodimost' bifurkacii aorty i magistral'nyh arterij konechnostej. [Acute obstruction of the bifurcation of the aorta and main arteries of the extremities.] Moscow: Medicina, 1987. (In Russ.)
- 23. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V. Territoriya bezopasnosti ot venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij: promezhutochnye itogi vtorogo etapa proekta. [Safety area from venous thromboembolic complications: intermediate results of the second stage of the project.] *Flebologiya* [Flebology] 2013; (7): 4-8. (In Russ.)
- 24. Solov'eva E.Yu., Dzhutova E.D, Tyutyumova E.A. Antitrombocitarnaya terapiya kak komponent pervichnoj i vtorichnoj profilaktiki ishemicheskogo insul'ta. [Antiplatelet therapy as a component of primary and secondary prevention of ischemic stroke.] *Medicinskij sovet [Medical council]* 2016; (8): 24-33. (In Russ.)
- 25. Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoj praktike. [Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice.] Rukovodstvo dlya vrachej pod red. A.D. Makacariya [Guidefot physicians, A.D. Makacariya, Editor]. Moscow: MIA. 2011. (In Russ.)
- 26. Shevela A. I., Egorov V.A., Sevast'yanova K.S. Flebotromboz i vrozhdennaya trombofiliya. [Phlebothrombosis and congenital thrombophilia] *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya [Angiology and vascular surgery]* 2011; (5): 95-99. (In Russ.)
- 27. Yacenko S.M. Zmini aktivnosti trombocitiv ta rezul'tati hirurgichnogo likuvannya raku obodovoï kishki pid vplivom gepariniv i tiklopidinu. [Changes in platelet activity and results of surgical treatment of colon cancer under the influence of heparin and ticlopidine.] *Klinichna hirurgiya* [Clinical surgery]2004; (3): 34-37. (In Ukr.)
- 28. Anderson F.A., Wheeler H.B. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch. Intern. Med.* 1992; V. 152. (6): 1660-1664.
- 29. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest.* 2008; V. 133. (6): 381-453.
- 30. Jacobs B., Henke P.K. Evidence-Based Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(2): 239-253.
- 31. Ziller M., Ziller V., Haas G., Rex J., Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices. *A patient database analysis Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289 (2): 413–9.
- 32. Yoshida H., Granger D.N. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; (15):1245-1255.



Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике

Быков Ю. В.^{1,2}

 κ .м.н., ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи 1 , врач-анестезиолог-реаниматолог 2

Батурин В. А.¹

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО

- 1 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь, Российская Федерация
- 2 Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, г. Ставрополь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич; **e-mail:** yubykov@gmail.com **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Диабетический кетоацидоз — частое осложнение сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Одной из ведущих причин смертности при данной патологии является отек головного мозга. Это осложнение чаще имеет бессимптомное течение, что затрудняет его диагностику. К основным факторам риска, которые могут вызвать отек головного мозга у детей, относят: истинные факторы (низкое парциальное давление углекислого газа, высокие показатели азота мочевины крови, сопутствующая психическая патология и др.) и ятрогенные факторы (большой объём инфузионной терапии, резкое снижение глюкозы крови, введение бикарбоната и др.). Патофизиология данного осложнения до конца не изучена. Среди основных патофизиологических звеньев отека головного мозга у детей на фоне ДКА выделяют нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, отек астроцитов и нарушение функции клеточных мембран. Немаловажную роль также играет гиперкапния и нарушение осмотического давления. С учетом особенностей у детей и подростков выделяют вазогенный и цитотоксический отек головного мозга при ДКА. Лучшее понимание механизмов развития этого осложнения приведет к повышению качества оказываемой помощи в детской практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, отек головного мозга, дети и подростки

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127

Для цитирования: Быков Ю. В., Батурин В. А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина* 2021; 9(1): 116-127.

Актуальность проблемы

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым осложнением и ведущей причиной летальности, у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа [9]. ДКА диагностируется почти у каждого второго ребенка с данной эндокринной патологией [13]. Отек головного мозга (ОГМ) — это редкое, но потенциально смертельное осложнение ДКА у детей с СД 1 типа [11,24]. Классическое определение ОГМ было дано еще в 1967 г. как



«патологическое накопление жидкости в области паренхимы головного мозга, которое приводит к повреждению этой жидкостью ткани мозга» [1]. ОГМ, по разным оценкам, возникает примерно от 0,5% до 1% среди всех эпизодов ДКА на фоне СД 1 типа в детском возрасте [10,13,27]. ОГМ у детей и подростков с данной патологией имеет достаточно тяжелую клиническую симптоматику с высоким летальным исходом [30]. Сообщается, что уровень смертности при ОГМ у детей и подростков составляет 20-50%, а у 15-35% выживших детей остаются стойкие пожизненные неврологические нарушения [37]. Однако ОГМ, протекающий бессимптомно или связанный только с незначительными клиническими проявлениями (так называемый «субклинический» ОГМ), на практике встречается гораздо чаще [18,26], особенно во время лечения ДКА, как результат неадекватной интенсивной терапии [15,18, 30]. Зачастую «субклинический» ОГМ может быть подтвержден только данными МРТ или КТ у детей с ДКА [13]. С учетом распространенности ОГМ у детей с СД 1 типа, целью данного обзора было осветить вопросы патофизиологических механизмов, которые на данный момент изучены достаточно поверхностно.

Риски развития ОГМ у детей с ДКА

Известно, что частота ОГМ у детей с ДКА выше в группах риска, таких как: дети <5 лет (особенно с впервые выявленными формами СД), пациенты с высокой концентрацией азота мочевины в крови и низким парциальным давлением углекислого газа (pCO2) на момент поступления в стационар [13,27,47]. Кроме того, более высокий риск ОГМ в детской практике при ДКА может быть связан с терапевтическими ошибками, например, в/в введение бикарбоната (что сегодня является абсолютным противопоказанием), избыточным в/в введением жидкости, особенно гипотонических растворов (более 4 $\pi/m^2/cyT$) или в/в введением инсулина в первый час инфузионной терапии [10,13,18,22,28,31,33]. По другим источникам [42], ОГМ при ДКА чаще всего возникает у детей в течение первых 12 часов после начала интенсивной терапии и редко возникает до начала лечения или в конце лечения. К другим факторам риска ОГМ у детей на фоне ДКА исходный pH<7,1, сопутствующую психическую патологию, регидратацию (>50 см 2 первые 4 ч), резкое снижение гликемии (более 3 ммоль/час) при в/в введении инсулина [7,35]. Однако доказательства того, что ОГМ при ДКА у детей является в первую очередь ятрогенным состоянием, не являются убедительными [13,20,27]. Например, описаны случаи возникновения ОГМ при ДКА без какого-либо лечения [1].



Общие предпосылки для развития ОГМ на фоне ДКА у детей

Доказано, время ДКА возникают множественные биохимические что во патофизиологические нарушения, включая гипергликемию, кетоз, ацидоз, снижение объема кровотока, гипокапнию и снижение уровня электролитов (в первую очередь калия) [2,14]. Повышенные уровни гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол и гормон роста), стимулируя выработку глюкозы в печени посредством гликогенолиза и глюконеогенеза, приводитят к гипергликемии, и последующему осмотическому диурезу [41]. Высокий уровень катехоламинов в сочетании с низким уровнем инсулина снижает периферическое поглощение глюкозы тканями [2,41]. Развивается гипокалиемия [2,41]. Снижение объёма циркулирующей крови уменьшает скорость клубочковой фильтрации, тем самым замедляя клиренс глюкозы и еще больше повышая уровень гликемии в крови [41].

Механизм ОГМ при ДКА

Патофизиология ОГМ в ходе ДКА у детей и подростков еще не конца понятна и плохо изучена [7,13,14,25,43,45,46]. На сегодняшний день существуют три важных патофизиологических звена в развитии ОГМ на фоне ДКА [3,12,15,28,29,38,43,48]:

- 1) нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ);
- 2) отек астроцитов (клеток головного мозга);
- 3) нарушение функции клеточных мембран.

Нарушение ГЭБ представляется наиболее вероятной причиной ОГМ у детей с СД, что позволяет предположить, что ОГМ является результатом начальной внеклеточной гипоперфузии головного мозга еще до начала лечения ДКА и последующей гиперперфузии во время лечения [42]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что степень обезвоживания и гипервентиляции оказывает большее влияние на ОГМ, чем исходная осмоляльность (то есть осмоль на килограмм растворителя) или изменения осмоляльности сыворотки [47]. Жидкость, окружающая клетки, гораздо более важна в формировании ОГМ, чем осмотический отек самих клеток при ДКА [47].

Гипокапния/гипоксия. Показано, что головной мозг ребенка требует гораздо больше энергии и кислорода, чем головной мозг взрослого человека [5], следовательно, он более склонен к гипоксии [38]. У детей с ДКА часто наблюдается гипокапния как респираторная компенсация метаболического ацидоза [14]. Гипокапния может быть достаточно выражена, с падением уровня рСО₂ всего до 5-10 мм. рт.ст. [16]. Исследования,



проведенные на животных, а также у детей с другими заболеваниями, показали, что гипокапния может существенно снизить мозговой кровоток, что может вызвать ишемию головного мозга [8,19,40,49]. Не являются исключением дети с СД 1 типа, у которых на фоне гипергликемии и кетоза также снижается церебральный кровоток с параллельной вазоконстрикцией, что вызывает отек клеток головного мозга и последующее церебральное повреждение [13,17,31]. Нормализация показателей CO₂ после периода гипокапнии сопровождается уже повышением церебрального кровотока и расширением сосудов [8,34]. Гипоксия еще более усугубляется тем, что головной мозг пациентов с ДКА потребляет кислород из крови менее эффективно, чему здоровых детей, и связь между являться причиной выраженной церебральной ОГМ низким рСО₂ может вазоконстрикции [13,31]. Именно гипокапния, а не гипоксия, также считается причиной когнитивных нарушений и повреждений головного мозга на фоне СД 1 типа [23]. Показано, что рецепторы возбуждающих аминокислот, например, NMDA, принимают участие в возникновении ОГМ при ишемии (происходит токсическая активация рецепторов NMDA) [21].

Нарушение осмотического давления. Продемонстрирована взаимосвязь между резкими изменениями осмотического давления и ОГМ [7]. Избыточная секреция вазопрессина и наличие в головном мозге осмотически активных веществ, которые вырабатываются в ответ на повышение осмотического давления крови, являются одними из факторов, связанных с развитием ОГМ в детском возрасте на фоне ДКА [7]. ОГМ развивается, когда жидкость перемещается из внеклеточного во внутриклеточное пространство быстрее, чем клетки головного мозга могут адаптироваться к увеличенному внутриклеточному объему [25,45]. Это может произойти, например, при быстрой коррекции гипергликемии, приводящей к острому снижению осмоляльности сыворотки и повышению уровня натрия [25 45]. Другой механизм, лежащий в основе изменения омотического давления, включает идиогенные осмолы, которые представляют собой осмотически активные вещества, вырабатываемые в клетках головного мозга в периоды внеклеточной гиперосмоляльности для противодействия осмолярному дисбалансу [25,45].

Виды ОГМ на фоне ДКА

Выделяют два основных вида ОГМ у детей с СД 1 типа в период ДКА: вазогенный и цитотоксический.

Вазогенный (или интерстициальный отек). Это патологическое накопление белковых молекул и/или воды в экстрацеллюлярных областях вследствие нарушения ГЭБ [1]. В основе вазогенного отека на фоне ДКА, лежат два пусковых механизма:

1. Ацидоз и эксикоз на фоне ДКА уменьшают перфузию ЦНС и вызывают гипоксию, которая, в свою очередь, повреждает ГЭБ, с последующим высвобождением



медиаторов воспаления и усилением мозгового кровотока [6,15,19,38,46,49]. На фоне повреждения ГЭБ осмоляльность плазмы падает и происходит перемещение жидкости в головной мозг из-за разницы в значениях осмоляльности между головным мозгом ребенка и периферией (то есть жидкость смещается вдоль градиента осмотического давления) [15,38].

2. Чрезмерно быстрое введение физиологического раствора во время начального этапа интенсивной терапии увеличивает гидростатическое давление в капиллярах и вытесняет воду в интерстициальное пространство [38].

Цитотоксический отек. Происходит за счет избыточного поступления воды в клетки головного мозга из внеклеточного пространства [1]. В основе цитотоксического отека на фоне ДКА также лежат два пусковых механизма:

- 1. В клетках головного мозга присутствуют осмотически активные жидкости (или осмоилиты, ранее назывались идиогенные осмолы), предотвращающие дегидратацию этих клеток при острой гипергликемии [13,15,36,44], которые сейчас известны как таурин и миоинозитол [32]. При резком снижении содержания глюкозы в крови эти вещества остаются в клетках головного мозга, что и создает градиент осмотического давления [1]. Осмоляльность плазмы резко снижается, и происходит вытеснение воды из области низкой осмоляльности (плазма) в высокоосмоляльную область (клетки головного мозга) [38].
- 2. Активация Na⁺ и H⁺ обмена после введения в/в инсулина на этапе оказания неотложной помощи. Этот процесс способствует проникновению Na⁺в клетку и выход H⁺из клетки [21,38,39,]. Показано, что ионы H⁺ изначально прочно связаны с клеточными белками и не вносят существенный вклад в осмоляльность [16]. Напротив, ионы Na⁺, которые перемещаются в клетку, существенно увеличивают осмоляльность [16]. Коррекция гипергликемии обычно сопровождается одновременным повышением уровня Na⁺в сыворотке [45]. Было высказано предположение, что ОГМ более вероятен, когда уровень Na⁺ в сыворотке повышается более медленными темпами по сравнению со снижением уровня глюкозы, что может происходить, например, при быстрой инфузии гипотонических растворов [13,45].

Заключение

ОГМ – одно из частых осложнений ДКА на фоне СД 1 типа и является специфическим осложнением именно для детского возраста. Большинство проявлений ОГМ у детей и подростков имеет бессимптомное течение. Диагностика этого осложнения возможна только при помощи нейровизуализационных методов (МРТ или КТ). Точные



патофизиологические механизмы развития ОГМ на фоне СД в детской практике остаются до конца невыясненными. К факторам риска этого осложнения можно отнести младший возраст детей, низкие показатели рСО₂, исходный рН<7,1, избыточное в/в введение жидкости, резкое снижение показателей гипергликемии и др. В основе ОГМ у детей и подростков лежат процессы гиперкапнии/гипоксии и изменение осмотического давления, на фоне которых и происходит избыточное поступление воды в клетки головного мозга, на фоне патологических изменений при ДКА. ОГМ на фоне СД 1 тип имеет две патофизиологические разновидности: вазогенный и цитотоксический. Не исключено, что к ОГМ в детской практике могут привести терапевтические ошибки на этапе оказания неотложной помощи. В связи с этим необходимо в первую очередь обратить внимание на опасность бессимптомных вариантов ОГМ. При этом тактика проведения терапии ОГМ должна отличаться крайней внимательностью.

Литература

- 1. Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Отек головного мозга при развитии неотложных и критических состояний у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 1(93): 95-109.
- 2. Bartoli E., Bergamasco L., Sainaghi P.P., Guidetti F., Castello L. An improved method to compute the solute and water derangements of hyperglycemia. *Eur. J. Appl. Physiol* 2007; 102(1): 97-105. *doi:*10.1007/s00421-007-0561-1
- 3. Bohn D., Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr. Opin. Pediatr* 2002; 14(3): 287–291. doi: 10.1097/00008480-200206000-00001
- 4. Brown T.B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emergency medicine journal: EMJ* 2004; 21(2): 141-4. *doi:* 10.1136/emj.2002.001578
- 5. Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987; 22(4): 487-97. *doi:* 10.1002/ana.410220408
- 6. Close T.E., Cepinskas G., Omatsu T., Rose K.L., Summers K., Patterson E.K. et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation* 2013; 20(6): 534-43. *doi:* 10.1111/micc.12053.
- 7. Collett-Solberg P.F. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the "two bags system". *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77(1): 9-16. *doi:* 10.2223/jped.103
- 8. Curley G., Kavanagh B., Laffey J. Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-1359. *doi:* 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b
- 9. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L., Bohn D.J, Daneman D., Danne T.P. et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2): e133-40. *doi:*10.1542/peds.113.2.e133
- 10. Edge J.A., Hawkins M.M., Winter D.L., Dunger D.B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child* 2001; 85(1): 16-22. *doi:* 10.1136/adc.85.1.16
- 11. Glackin S., Metzger D., Hanas R., Chanoine J.P. Is Age a Risk Factor for Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis? A Literature Review. *Can J Diabetes* 2020; 44(1): 111-118. *doi:*10.1016/j.jcjd.2019.04.013



- 12. Glaser N. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Curr. Diab. Rep* 2001; 1(1): 41-46.doi: 10.1007/s11892-001-0009-7
- 13. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J.et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269. *doi:*10.1056/NEJM200101253440404
- 14. Glaser N., Bundros A., Anderson S., Tancredi D., Lo W., Orgain M. et al., Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(7): 484-93. *doi:*10.1111/pedi.12114
- 15. Glaser N., Gorges S., Marcin J., Buonocore M., DiCarlo J., Neely E.et al. Mechanism of Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164–171. *doi:*10.1016/j.jpeds.2004.03.045
- 16. Glaser N., Marcin J., Wooton-Gorges S., Buonocore M., Rewers A., Strain J. et al. Correlation of Clinical and Biochemical Findings with DKA-related Cerebral Edema in Children using Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging. *J Pediatr* 2008; 153: 541-546. *doi:* 10.1016/j.jpeds.2008.04.048
- 17. Glaser N., Ngo C., Anderson S., Yuen N., Trifu A., O'Donnell M. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution and cerebral metabolism. *Diabetes* 2012; 61: 1831-1837. *doi:* 10.2337/db11-1286
- 18. Glaser N., Wooton-Gorges S., Buonocore M., Marcin J., Rewers A., Strain J. et al. Frequency of Sub-Clinical Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Diab* 2006; 7: 75-80. *doi:*10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x
- 19. Glaser N., Yuen N., Anderson S., Tancredi D., O'Donnell M. Cerebral Metabolic Alterations in Rats with Diabetic Ketoacidosis: Effects of Treatment with Insulin and Intravenous Fluids and Effects of Bumetanide. *Diabetes* 2010; 59: 702-709. *doi:* 10.2337/db09-0635
- 20. Hale P.M., Rezvani I., Braunstein A.W., Lipman T.H., Martinez N., Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86(6): 626-31. *doi:* 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08946.x
- 21. Hammond P., Wallis S. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1992; 305(6847): 203-4. *doi:*10.1136/bmi.305.6847.203
- 22. Harris G.D., Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(10): 1046-52. *doi*:10.1001/archpedi.1994.02170100044009
- 23. Hornbein T., Townes B., Schoene R., Sutton J., Houston C. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 1989; 321: 1714-1719. *doi:*10.1056/NEJM198912213212505
- 24. Jeziorny K., Waszczykowska A., Barańska D., Szadkowska A., Młynarski W., Zmysłowska A. Can we effectively predict the occurrence of cerebral edema in children with ketoacidosis in the course of type 1 diabetes? case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(2): 319-322. *doi:*10.1515/jpem-2019-0440
- 25. Kabashneh S., Al-Sagri Z., Alkassis S., Shanah L., Ali H. Diabetic Ketoacidosis Complicated by a Brain Death. *Cureus* 2020; 12(6): e8903. *doi:* 10.7759/cureus.8903
- 26. Krane E.J., Rockoff M.A., Wallman J.K., Wolfsdorf J.I. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med* 1985; 312(18): 1147-1151. *doi:*10.1056/NEJM198505023121803
- 27. Lawrence S.E., Cummings E.A., Gaboury I., Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146: 688-692. *doi:*10.1016/j.jpeds.2004.12.041
- 28. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 320-9. *doi:*10.1097/PCC.0b013e31816c7082



- 29. Levitsky L.L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. *J. Pediatr* 2004; 145(2): 149-150. *doi:* 10.1016/j.jpeds.2004.05.030
- 30. Long B., Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med.* 2017; 53(2): 212-221. *doi:* 10.1016/j.jemermed.2017.03.014
- 31. Mahoney C., Vlcek B., Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721-727. *doi:* 10.1016/s0887-8994(99)00079-x
- 32. McManus M.L., Churchwell K.B., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-1266.
- 33. Muir A.B., Quisling R.G., Yang M.C.K., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541-1546. *doi:* 10.2337/diacare.27.7.1541
- 34. Muizelaar J., Marmarou A., Ward J., Kontos H., Choi S., Becker D.et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739. *doi:* 10.3171/jns.1991.75.5.0731
- 35. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19 (Suppl 1): S55-7. *doi*: 10.4103/2230-8210.155403
- 36. Righini A., Ramenghi L., Zirpoli S., Mosca F., Triulzi F. Brain apparent diffusion coefficient decrease during correction of severe hypernatremic dehydration. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1690-1694. PMID: 16091515
- 37. Rosenbloom A.L. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 22-33. *doi:* 10.2337/diacare.13.1.22
- 38. Shastry R.M., Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2006; 43(8): 701-8. PMID: 16951433
- 39. Soleimani M., Sing G. Physiologic and molecular aspects of the Na+/ H+ exchangers inhealth and disease processes. *J Invest Med* 1995; 43: 419-430.
- 40. Stocchetti N., Maas A., Chieregato A., van der Plas A. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127: 1812–1827. *doi:* 10.1378/chest.127.5.1812
- 41. Stoner G.D. Hyperosmolar Hyperglycemic State. Am Fam Physician 2017; 96(11): 729-736. PMID: 29431405
- 42. Szmygel L., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(8): 784-791. *doi:*10.2174/1570159x14666160225155151
- 43. Tasker R.C., Acerini C.L. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 261-270. *doi:* 10.1111/pedi.12153
- 44. Vajda Z., Pedersen M., Doczi T., Sulyok E., Stodkilde-Jorgensen H., Frokiaer J. et al. Effects of centrally administered arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide on the development of brain edema in hyponatremic rats. *Neurosurgery* 2001; 49: 697-705. *doi:* 10.1097/00006123-200109000-00031
- 45. Varela D., Held Z.N., Linas S. Overview of Cerebral Edema During Correction of Hyperglycemic Crises. *Am J Case Rep* 2018; 19: 562-566. *doi:* 10.12659/AJCR.908465
- 46. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H. et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 332-338. *doi:* 10.1097/PCC.0b013e3181c013f4



47. Watts W., Edge J.A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr. Diabetes* 2014; 15(4): 271-276. doi: 10.1111/pedi.12155

48. Wootton-Gorges S.L., Glaser N.S. Imaging of the brain in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 863-869. *doi:* 10.1007/s00247-007-0536-8

49. Yuen N., Anderson S.E., Glaser N., Tancredi D.J., O'Donnell M.E. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008; 57(10): 2588-94. *doi:* 10.2337/db07-1410

Pathophysiological Mechanisms of Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis in Pediatric Practice

Bykov Yu. V. 1,2

MD, PhD, Assistant, Chair for Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator²

BaturinV. A.1

Doctor of Medicine. Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology

1 – Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

2 – City Clinical Children's Hospital named after G. K. Filippsky, Stavropol, Russia

Corresponding Author: Bykov Yuri; e-mail: yubykov@gmail.com

Conflict of interest. None declared. **Funding.** The study had no sponsorship.

Abstract

Diabetic ketoacidosis is a frequent complication of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. One of the leading causes of death in this pathology is cerebral edema. This complication is often asymptomatic, which makes it difficult to diagnose. The main risk factors for cerebral edema in children include the true factors (low partial pressure of carbon dioxide, high blood urea nitrogen, concomitant psychiatric pathology, etc.) and iatrogenic factors (large volume of infusion therapy, rapid decrease in blood glucose levels, administration of bicarbonate, etc.). The pathophysiology of this complication is not yet fully understood. The main pathophysiological elements of cerebral edema in children with DKA include the disruption of blood-brain barrier permeability, edema of brain cells, and dysfunction of cell membranes. Important roles are also played by hypercapnia and reduction of osmotic pressure. Based on the character of pathophysiologic changes, cerebral edema in children and adolescents with DKA is subdivided into vasogenic and cytotoxic. Gaining a better understanding of the pathophysiological mechanisms of this complication will increase the quality of care provided in pediatric practice.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, cerebral edema, children and adolescents

References

- 1. Petryaykina E.E., Koltunov I.E. Otek golovnogo mozga pri razvitii neotlozhnykh i kriticheskikh sostoyaniy u detey i podrostkov, stradayushchikh sakharnym diabetom. [Cerebral edema during the development of emergency and critical conditions in children and adolescents with diabetes mellitus]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*] [*Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*] 2014; 1(93): 95-109. (In Russ.)
- 2. Bartoli E., Bergamasco L., Sainaghi P.P., Guidetti F., Castello L. An improved method to compute the solute and water derangements of hyperglycemia. *Eur. J. Appl. Physiol* 2007; 102(1): 97-105. *doi:*10.1007/s00421-007-0561-1



- 3. Bohn D., Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr. Opin. Pediatr* 2002; 14(3): 287–291. doi: 10.1097/00008480-200206000-00001
- 4. Brown T.B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emergency medicine journal: EMJ* 2004; 21(2): 141-4. *doi:* 10.1136/emj.2002.001578
- 5. Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987; 22(4): 487-97. *doi:* 10.1002/ana.410220408
- 6. Close T.E., Cepinskas G., Omatsu T., Rose K.L., Summers K., Patterson E.K. et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation* 2013; 20(6): 534-43. *doi:* 10.1111/micc.12053.
- 7. Collett-Solberg P.F. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the "two bags system". *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77(1): 9-16. *doi:* 10.2223/jped.103
- 8. Curley G., Kavanagh B., Laffey J. Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-1359. *doi:* 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b
- 9. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L., Bohn D.J, Daneman D., Danne T.P. et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2): e133-40. *doi:*10.1542/peds.113.2.e133
- 10. Edge J.A., Hawkins M.M., Winter D.L., Dunger D.B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child* 2001; 85(1): 16-22. *doi:* 10.1136/adc.85.1.16
- 11. Glackin S., Metzger D., Hanas R., Chanoine J.P. Is Age a Risk Factor for Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis? A Literature Review. *Can J Diabetes* 2020; 44(1): 111-118. *doi:*10.1016/j.jcjd.2019.04.013
- 12. Glaser N. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Curr. Diab. Rep* 2001; 1(1): 41-46.doi: 10.1007/s11892-001-0009-7
- 13. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J.et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269. *doi:*10.1056/NEJM200101253440404
- 14. Glaser N., Bundros A., Anderson S., Tancredi D., Lo W., Orgain M. et al., Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(7): 484-93. *doi:*10.1111/pedi.12114
- 15. Glaser N., Gorges S., Marcin J., Buonocore M., DiCarlo J., Neely E.et al. Mechanism of Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164–171. *doi:*10.1016/j.jpeds.2004.03.045
- 16. Glaser N., Marcin J., Wooton-Gorges S., Buonocore M., Rewers A., Strain J. et al. Correlation of Clinical and Biochemical Findings with DKA-related Cerebral Edema in Children using Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging. *J Pediatr* 2008; 153: 541-546. *doi:* 10.1016/j.jpeds.2008.04.048
- 17. Glaser N., Ngo C., Anderson S., Yuen N., Trifu A., O'Donnell M. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution and cerebral metabolism. *Diabetes* 2012; 61: 1831-1837. *doi:* 10.2337/db11-1286
- 18. Glaser N., Wooton-Gorges S., Buonocore M., Marcin J., Rewers A., Strain J. et al. Frequency of Sub-Clinical Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Diab* 2006; 7: 75-80. *doi:*10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x
- 19. Glaser N., Yuen N., Anderson S., Tancredi D., O'Donnell M. Cerebral Metabolic Alterations in Rats with Diabetic Ketoacidosis: Effects of Treatment with Insulin and Intravenous Fluids and Effects of Bumetanide. *Diabetes* 2010; 59: 702-709. *doi:* 10.2337/db09-0635



- 20. Hale P.M., Rezvani I., Braunstein A.W., Lipman T.H., Martinez N., Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86(6): 626-31. *doi:* 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08946.x
- 21. Hammond P., Wallis S. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1992; 305(6847): 203-4. *doi:*10.1136/bmj.305.6847.203
- 22. Harris G.D., Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(10): 1046-52. *doi:*10.1001/archpedi.1994.02170100044009
- 23. Hornbein T., Townes B., Schoene R., Sutton J., Houston C. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 1989; 321: 1714-1719. *doi:*10.1056/NEJM198912213212505
- 24. Jeziorny K., Waszczykowska A., Barańska D., Szadkowska A., Młynarski W., Zmysłowska A. Can we effectively predict the occurrence of cerebral edema in children with ketoacidosis in the course of type 1 diabetes? case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(2): 319-322. *doi*:10.1515/jpem-2019-0440
- 25. Kabashneh S., Al-Sagri Z., Alkassis S., Shanah L., Ali H. Diabetic Ketoacidosis Complicated by a Brain Death. *Cureus* 2020; 12(6): e8903. *doi:* 10.7759/cureus.8903
- 26. Krane E.J., Rockoff M.A., Wallman J.K., Wolfsdorf J.I. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med* 1985; 312(18): 1147-1151. doi:10.1056/NEJM198505023121803
- 27. Lawrence S.E., Cummings E.A., Gaboury I., Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146: 688-692. *doi:*10.1016/j.jpeds.2004.12.041
- 28. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 320-9. doi:10.1097/PCC.0b013e31816c7082
- 29. Levitsky L.L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. *J. Pediatr* 2004; 145(2): 149-150. *doi:* 10.1016/j.jpeds.2004.05.030
- 30. Long B., Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med.* 2017; 53(2): 212-221. *doi:* 10.1016/j.jemermed.2017.03.014
- 31. Mahoney C., Vlcek B., Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721-727. *doi:* 10.1016/s0887-8994(99)00079-x
- 32. McManus M.L., Churchwell K.B., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-1266.
- 33. Muir A.B., Quisling R.G., Yang M.C.K., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541-1546. *doi:* 10.2337/diacare.27.7.1541
- 34. Muizelaar J., Marmarou A., Ward J., Kontos H., Choi S., Becker D.et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739. *doi:* 10.3171/jns.1991.75.5.0731
- 35. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19 (Suppl 1): S55-7. *doi:* 10.4103/2230-8210.155403
- 36. Righini A., Ramenghi L., Zirpoli S., Mosca F., Triulzi F. Brain apparent diffusion coefficient decrease during correction of severe hypernatremic dehydration. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1690-1694. PMID: 16091515



- 37. Rosenbloom A.L. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 22-33. *doi:* 10.2337/diacare.13.1.22
- 38. Shastry R.M., Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2006; 43(8): 701-8. PMID: 16951433
- 39. Soleimani M., Sing G. Physiologic and molecular aspects of the Na+/ H+ exchangers inhealth and disease processes. *J Invest Med* 1995; 43: 419-430.
- 40. Stocchetti N., Maas A., Chieregato A., van der Plas A. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127: 1812–1827. *doi:* 10.1378/chest.127.5.1812
- 41. Stoner G.D. Hyperosmolar Hyperglycemic State. Am Fam Physician 2017; 96(11): 729-736. PMID: 29431405
- 42. Szmygel L., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(8): 784-791. *doi:*10.2174/1570159x14666160225155151
- 43. Tasker R.C., Acerini C.L. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 261-270. *doi:* 10.1111/pedi.12153
- 44. Vajda Z., Pedersen M., Doczi T., Sulyok E., Stodkilde-Jorgensen H., Frokiaer J. et al. Effects of centrally administered arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide on the development of brain edema in hyponatremic rats. *Neurosurgery* 2001; 49: 697-705. *doi:* 10.1097/00006123-200109000-00031
- 45. Varela D., Held Z.N., Linas S. Overview of Cerebral Edema During Correction of Hyperglycemic Crises. *Am J Case Rep* 2018; 19: 562-566. *doi:* 10.12659/AJCR.908465
- 46. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H. et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 332-338. *doi:* 10.1097/PCC.0b013e3181c013f4
- 47. Watts W., Edge J.A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr. Diabetes* 2014; 15(4): 271-276. doi: 10.1111/pedi.12155
- 48. Wootton-Gorges S.L., Glaser N.S. Imaging of the brain in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 863-869. *doi:* 10.1007/s00247-007-0536-8
- 49. Yuen N., Anderson S.E., Glaser N., Tancredi D.J., O'Donnell M.E. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008; 57(10): 2588-94. *doi:* 10.2337/db07-1410