

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 2, 2020 г.

Главный редактор: **Вербовой Д.Н.**, Москва

Заместитель главного редактора:

Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., Москва

Заместитель главного редактора:

Коньков А.В., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: **Зубарев А.В.**,
профессор, д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

№ 2, 2020

Chief Editor: **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor: **Boiarincev V.V.** (Moscow)

Deputy Editor: **Konkov A.V.** (Moscow)

Executive Editor: **Zubarev A.V.** (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Волель Б. А., д.м.н. (Москва)
Гажонова В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гильфанов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Городниченко А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Девяткин А.В., д.м.н. (Москва)
Жестовская С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Зубарев А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Иллариошкин С.Н., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Камалов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козлов В.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.

Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,
рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов
диссертационных работ

ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Тел.: +7(499) 140-29-54

Редакция:

E-mail: km@cgma.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав редакцией: А.П. Якушenkova.

Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с
точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели
Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik

Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., д.м.н. (Москва)
Кутепов Д.Е., д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Походенько-Чудакова И.О., профессор, д.м.н. (Минск)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., д.м.н. (Москва)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Смулевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стенина М.Б., д.м.н. (Москва)
Фриго Н.В., д.м.н. (Москва)
Хан М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Червинская А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чорбинская С.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Юшук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушenkova А.П., д.м.н. (Москва)

(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X

Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of
the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

Publishing House:

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgma.su

Web : www.kremlin-medicine.ru

Managing Editor: A. Yakushenkova

Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy

Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No 2, 2020

Devyatkin A.V., Devyatkin A.A.

- 5** A novel coronavirus infection – COVID-19. Origin, tropism, transmission routes, lab diagnostics and specific care

Palmin R.S., Palmin S.A., Pertsev S.F., Boyarintsev V.V.

- 14** A technique for predicting parameters of the epidemic process caused by COVID-19

Barinov V.E., Boyarintsev V.V.

- 22** Venous thrombotic complications as a satellite of the new coronavirus infection COVID-19

Shmirev V.I., Kryzhanovskiy S.M., Demianovskaia E.G., Bril A.D.

- 28** Neurological complications of SARS-COV-2 and management of patients with neurological diseases during the pandemic

Kruglova L.S., Pereverzina N.O., Shatokhina E.A.

- 36** Issues of gene-engineering preparations applied in new coronoviral infection COVID-19

Original article

Lineva O.I., Kazakova A.V., Kazakov V.F., Spiridonova N.V., Shatunova E.P.

- 43** Conception «4P» - medicine of the future: Ways of implementation

Dvoryanchikova V.A., Pasechnik I.N., Timashkov D.A., Silaev A.A., Vasyagin E.V., Kolomeychenko N.A., Tsepenshikov V.A., Meshcheryakov A.A.

- 48** Hematological parameters in patients after cardiac surgery with different strategies of extracorporeal circulation

Mitrosheikov P.N., Mitrosheikov P.P., Pelishenko T.G.

- 55** Elimination of congenital facial skeleton anomalies with computer navigation systems

Pohodenko-Chudakova I.O., Fleryanovitch M.S., Karpenko E.A.

- 63** A comparative assessment of the dynamics of cytological picture of an infectious-inflammatory focus in patients with

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2020

Девяткин А.В., Девяткин А.А.

- 5** Новая коронавирусная инфекция – COVID-19. Вопросы происхождения, тропности возбудителя, путей передачи инфекции, лабораторной диагностики и специфической терапии

Пальмин Р.С., Пальмин С.А., Перцев С.Ф., Бояринцев В.В.

- 14** Метод прогнозирования параметров эпидемического процесса, вызванного COVID-19

Баринков В.Е., Бояринцев В.В.

- 22** Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19

Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Демьяновская Е.Г., Бриль А.Д.

- 28** Неврологические осложнения SARS-COV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии

Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Шатохина Е.А.

- 36** Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19

Оригинальная статья

Линева О.И., Казакова А.В., Казаков В.Ф., Спиридонова Н.В., Шатунова Е.П.

- 43** Концепция «4П» - медицины будущего: пути реализации

Дворянчикова В.А., Пасечник И.Н., Тимашков Д.А., Силаев А.А., Васягин Е.В., Коломейченко Н.А., Цепенщиков В.А., Мещеряков А.А.

- 48** Гематологические показатели у пациентов после кардиохирургических вмешательств в зависимости от стратегии экстракорпорального кровообращения

Митрошенков П.Н., Митрошенков П.П., Пелишенко Т.Г.

- 55** Устранение врожденных аномалий лицевого скелета с использованием систем компьютерной навигации

Походенько-Чудакова И.О., Флерьянович М.С., Карпенко Е.А.

- 63** Сравнительная оценка динамики цитологической картины инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фу-

рункулами челюстно-лицевой области при различных подходах к послеоперационному лечению

Казеко Л.А., Захарова В.А., Анфиногенова Е.А., Летковская Т.А.

69 Роль матриксной металлопротеиназы 2 в патогенезе и диагностике быстро прогрессирующего и хронических форм периодонтитов

Арутюнян Б.А., Козлова М.В., Васильев А.Ю., Семёнова Л.А.

78 Сравнительный анализ магнитно-резонансной сialogрафии околоушных слюнных желез и биопсии малых слюнных желез при синдроме Шегрена

Егоров М.В., Тяжелников А.А., Инджиев А.А., Синицын В.Е., Бакунович А.В.

85 Одновоксельная магнитно-резонансная спектроскопия как предиктор ответа рака молочной железы на неoadъювантную терапию

Обзорная статья

Ковтун Н.А., Савельева М.И., Трофименко А.В., Бояринцев В.В.

94 Биомаркеры повреждения нервной ткани для топической диагностики травмы головного мозга

Фёдорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В., Пасечник И.Н., Хабарина Н.В.

102 Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении?

Клинические рекомендации

Экспертный совет

110 Проект рекомендаций по тактике ведения пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, пациентов с вторично-инфицированными состояниями в дерматовенерологии и после косметологических манипуляций

Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Кутьина В.Г.

121 Младенческие кортикальные гиперостозы – обзор литературы и клинические случаи болезни Каффи

Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Фисенко А.П., Гусев А.Н.

129 Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии

maxillofacial furuncles under various approaches to postoperative treatment

Kazeko L.A., Zakharova V.A., Anfinogenova E.A., Letkovskaya T.A.

69 Matrix metalloproteinase 2 in pathogenesis and diagnostics of rapidly progressing and chronic periodontitis

Arutiunian B.A., Kozlova M.V., Vasilyev A.Yu., Semenova L.A.

78 Comparative analysis of magnetic resonance sialography of the parotid salivary glands and small salivary gland biopsies in Sjogren syndrome

Egorov M.V., Tyazhel'nikov A.A., Indzhiev A.A., Sinitsyn V.E., Bakunovich A.V.

85 Single-pixel magnetic resonance spectroscopy as a predictor of breast cancer response to neoadjuvant therapy

Review

Kovtun N.A., Savelieva M.I., Trophimenko A.V., Boyarincev V.V.

94 Neural tissue biomarkers for topical diagnostics of brain damage

Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V., Pasechnik I.N., Khabarina N.V.

102 Rhabdomyolysis: what's new in diagnostics and treatment?

Clinical recommendations

Expert council

110 Management of patients with dermatitis of combined etiology, patients with secondary infected conditions and patients after cosmetic procedures

Polyakova O.A., Mikhailova L.K., Sadovskaya Y.E., Tyrtseva E.S., Kutyina V.G.

121 Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease). A literature review and clinical cases

Khrolenko P.V., D'yakonova E.Y., Surkov A.N., Fisenko A.P., Gusev A.A.

129 An algorithm for selecting a liver biopsy technique in children with chronic hepatic pathologies

Zarubina E.N., Semenova A.L., Ilina N.D., Goryunova A.G.

134 A syndrome of delayed untrauterine fetal growth. State-of-art

Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Mironova A.K.

137 Features on skin care of preterm neonate

Clinical case

Nazarenko A.G., Stepanyan M.A., Kadi L.A., Kondrakhov S.V., Kaliuzhnyi V.G., Artemenkova E.Yu., Kugushev I.O.

144 Surgical treatment of fracture-dislocation injury in segment C1-C2. A clinical case

Putincev V.A., Makarenko N.V., Timashkov D.A., Bogomolov D.V.

150 Abdominal manifestations of hemorrhagic syndrome. A clinical and anatomic analysis of the clinical case

Miscellanea

Petrova M.S., Khan M.A., Boyarintsev V.V.

153 Optimization of sanatorium care for children under the strategic development of the sanatorium-resort complex

Vdovina I.V., Iosava I.K., Kryzhanovskiy S.M., Samushia M.A., Kruglova L.S., Konkov A.V.

159 A telemedicine technology in medical education: problems and solutions

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Ильина Н.Д., Горюнова А.Г.

134 Синдром задержки внутриутробного роста плода: современное состояние проблемы

Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Миронова А.К.

137 Особенности ухода за кожей недоношенного ребенка

Клинический случай

Назаренко А.Г., Степанян М.А., Кадин Л.А., Кондрахов С.В., Калюжный В.Г., Артеменкова Е.Ю., Кугушев И.О.

144 Хирургическое лечение при переломо – вывихе в сегменте C1-C2. Описание случая

Путинцев В.А., Макаренко Н.В., Тимашков Д.А., Богомолов Д.В.

150 Абдоминальные проявления геморрагического синдрома. Клинико-анатомический анализ случая

Разное

Петрова М.С., Хан М.А., Бояринцев В.В.

153 Оптимизация санаторно-курортного лечения детей с позиций стратегии развития санаторно-курортного комплекса

Вдовина И.В., Иосава И.К., Крыжановский С.М., Самушия М.А., Круглова Л.С., Коньков А.В.

159 Использование телемедицинских технологий в системе непрерывного медицинского образования: проблемы и решения

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 03.06.2020 г.
Подписано в печать 17.06.2020 г.
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 00
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.
Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – COVID-19. ВОПРОСЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ТРОПНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ПУТЕЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Девяткин^{1*}, А.А. Девяткин²

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, ² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION – COVID-19. ORIGIN, TROPISM, TRANSMISSION ROUTES, LAB DIAGNOSTICS AND SPECIFIC CARE

A.V. Devyatkin^{1*}, A.A. Devyatkin²

¹ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia, ² Sechenov University, Moscow, Russia

E-mail: dav-med@yandex.ru

Аннотация

Начавшаяся в конце 2019 г. вспышка COVID-19 является беспрецедентным по масштабам и последствиям событием в новейшей истории человечества. На 27 мая 2020 г. во всем мире официально зарегистрировано 5 618 829 случаев заражения человека SARS-CoV-2 и 351 146 случаев гибели в результате развития инфекции по данным коронавирусного ресурсного центра университета Джона Хопкинза. В базе данных публикаций PubMed 16 490 работ содержат в своем названии «COVID-19». Благодаря современным информационным технологиям данные о распространении и клиническом течении COVID-19 становятся общедоступными практически в режиме реального времени. В то же время детали происхождения возбудителя, тропности вируса, способы распространения инфекции, методы лабораторной диагностики и возможные подходы к специфической терапии остаются предметом активного дальнейшего изучения. В данном обзоре представлен анализ актуальной литературы, описывающей поставленные вопросы.

Ключевые слова: COVID-19, COVID-19, коронавирусная инфекция, пандемия.

Abstract

The COVID-19 outbreak occurred at the end of 2019. This is an unprecedented event in the recent history of mankind in terms of scales and consequences. As of May 27, 2020, 5 618 829 cases of human SARS-CoV-2 infection and 351 146 deaths caused by infection have been officially registered worldwide, according to the Johns Hopkins University coronavirus resource center. In the PubMed publication database, 16 490 papers have the term «COVID-19» in their title. Data on the distribution and clinical course of COVID-19 are becoming widely available in near real-time thanks to modern information technologies. At the same time, details of the pathogen origin, viral tropism, routes of transmission, molecular diagnostic methods and potential therapeutic approaches are the subject of current active studies. The present review discusses these issues.

Key words: COVID -19, coronavirus infection, pandemic.

Ссылка для цитирования: Девяткин А.В., Девяткин А.А. Новая коронавирусная инфекция – COVID-19: Вопросы происхождения, тропности возбудителя, путей передачи инфекции, лабораторной диагностики и специфической терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 5-13.

В середине декабря 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика – КНР) стали выявляться случаи необычно тяжело протекающей пневмонии неизвестной этиологии. 31 декабря 2019 г. представительство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китае было проинформировано о первых случаях пневмонии неясной этиологии. ВОЗ опубликовала первое со-

общение о таких случаях 20 января 2020 г. [1]. В нем сообщалось, что все пациенты были местными жителями и связывали свое заболевание с посещением рынка морепродуктов. Вскоре была подтверждена передача вируса от человека к человеку. Житель города Шэньчжэнь (КНР) заразился инфекцией от своих родственников, посетивших Ухань в начале января [2]. В течение последующего месяца

эпидемия атипичной пневмонии быстро распространилась по всей стране. 31 января 2020 г. официально зарегистрировали почти 10 тыс. случаев новой инфекции, при этом единичные заражения были описаны в 19 других странах [1]. В начале января 2020 г. методами молекулярной диагностики выявили возбудителя этого нового инфекционного заболевания, который изначально получил название нового коронавируса 2019 года (Novel Coronavirus 2019, 2019-nCoV). Расшифрованная нуклеотидная последовательность генома нового коронавируса появилась в открытом доступе 7 января 2020 г., что позволило создать диагностические наборы реагентов на основе метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) в кратчайшие сроки [3].

11 февраля 2020 г. заболевание стало называться COVID-19 [4], а выявленный новый коронавирус получил окончательное название - SARS-CoV-2 [5]. COVID-19 является сокращением от «COroNaVIrus Disease 2019», или в русской транскрипции «КОронаВИрусное Заболевание 2019 года» (КОВИЗ-19). Название нового коронавируса SARS-CoV-2, предложенное Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV), представляет собой аббревиатуру от «Severe Acute Respiratory Syndrome COroNaVirus 2», т.е. вызывающий «Тяжелый Острый Респираторный Синдром КОронаВирус 2 типа» (ТОРС-КоВ-2).

11 марта 2020 г. вспышка COVID-19 была признана ВОЗ пандемией [6], т.е. глобально распространенной эпидемией. Благодаря современным информационным технологиям данные о распространении и клиническом течении COVID-19 становятся общедоступными практически в режиме реального времени. В то же время детали происхождения возбудителя, тропности вируса к различным органам и тканям человека, способы распространения инфекции в популяции, лабораторная диагностика SARS-CoV-2 и возможные подходы к специфической терапии по-прежнему являются предметом активного изучения. В этом обзоре представлен анализ актуальной литературы, описывающей обозначенные вопросы.

Происхождение человеческих коронавирусов

Семейство *Coronaviridae* включает в себя 2 подсемейства. Подсемейство *Letovirinae* состоит из единственного вида *Microhyla letovirus 1*, недавно обнаруженного в лягушках [7]. Подсемейство *Orthocoronavirinae* состоит из четырех родов: *Alphacoronavirus* (19 видов), *Betacoronavirus* (14 видов), *Deltacoronavirus* (7 видов), *Gammacoronavirus* (5 видов). Эти вирусы обнаружены у разных позво-

ночных животных (куры, индейки, собаки, свиньи, дельфины, киты, грызуны, летучие мыши, верблюды и другие животные). Коронавирусы способны поражать как респираторную, так и желудочно-кишечную систему млекопитающих. При этом большинство коронавирусов животных преимущественно вызывают симптомы желудочно-кишечной инфекции [8].

На сегодняшний день известны случаи заражения человека семью видами коронавирусов. Альфа-коронавирусы NL63 и 229E, а также бета-коронавирусы HKU1 и OC43 являются возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) человека и не относятся к числу опасных инфекций. Этиология «простудных» заболеваний людей изучена недостаточно, но, по некоторым оценкам, до 30% случаев ОРЗ могут быть вызваны этими четырьмя коронавирусами [8]. Коронавирусы 229E, OC43, NL63 и HKU1 хорошо адаптированы к циркуляции в человеческой популяции, чаще всего вызывают нетяжелые формы респираторных инфекций среди людей, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом. Естественным резервуаром предков человеческих коронавирусов HKU1 и OC43 считаются грызуны, а предков коронавирусов NL63 и 229E – летучие мыши [9].

В XXI веке произошло три зарегистрированных случая инфицирования человека коронавирусом животных, которые привели к эпидемическому и даже пандемическому распространению новой коронавирусной инфекции в человеческой популяции. Все три новых коронавируса относятся к бета-коронавирусам. В 2002-2003 гг. в Китае произошла вспышка тяжело протекающей атипичной пневмонии - тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или англ. Severe acute respiratory syndrome, SARS). Она началась в ноябре 2002 г. в КНР в южной провинции Гуандун, откуда быстро распространилась на соседние территории Гонконга и Вьетнама и далее на другие страны и континенты. Последний случай заболевания ТОРС был зафиксирован в июне 2003 г. Возбудителем ТОРС оказался новый коронавирус, который получил название SARS-CoV, что является аббревиатурой от «Severe Acute Respiratory Syndrome COroNaVirus». Природным резервуаром SARS-CoV оказались летучие мыши. От летучих мышей заразились виверровые (*Viverridae*) циветы - промежуточные хозяева коронавирусной инфекции, через контакт с которыми SARS-CoV попал в человеческую популяцию [9]. Пациенты, инфицированные SARS-CoV, первоначально страдали от лихорадки, миалгии, головной боли, недомогания и озноба, сопровождаемого непродуктивным кашлем, одышкой и респираторными расстройствами. Примерно у трети па-

циентов отмечалась диарея [8]. Всего было зарегистрировано около 8000 случаев ТОРС у человека, летальность составила примерно 9% [10]. Следует отметить, что в конце 2003 г., спустя полгода после завершения эпидемии, в Китае были зафиксированы новые случаи ТОРС [10]. Благодаря принятым экстренным карантинным мероприятиям повторная вспышка была быстро локализована, заразились и заболели всего 4 человека.

Второй зарегистрированный факт возникновения способного к передаче от человека к человеку коронавируса произошел на Аравийском полуострове Ближнего Востока в апреле 2012 г. По другим данным, эта эпидемия началась еще в ноябре 2009 г. [11]. Новая коронавирусная инфекция получила название MERS, что является аббревиатурой от «Middle East Respiratory Syndrome», т.е. «Ближневосточный Респираторный Синдром» (БВРС). Всего по данным ВОЗ на 31 января 2020 г. были лабораторно подтверждены 2506 случаев заболевания в 27 странах. Летальность составляет около 36% [8]. Наибольшая часть случаев MERS зарегистрирована в Саудовской Аравии в 2013-2015 гг., однако ежегодно регистрируются новые случаи заболевания, вследствие чего эпидемия продолжается. Клинические проявления ближневосточного респираторного синдрома варьируют от бессимптомной инфекции до тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком и полиорганной недостаточностью, приводящей к смерти [12]. Новый коронавирус, вызывающий этот синдром, назвали MERS-CoV. Естественным резервуаром предковых форм MERS-CoV являлись летучие мыши. Не позднее 1983 г. этот вирус попал в популяцию одногорбых верблюдов, которые стали промежуточным хозяином [9]. Передача вируса от верблюда к человеку была возможна разными способами, например, при употреблении непастеризованного молока [12]. Филогенетические исследования показывают, что такой занос был не единичным. Передача MERS-CoV от человека к человеку возможна, но считается недостаточно эффективной для развития пандемии [12]. Тем не менее в условиях отсутствия противоэпидемических мероприятий возможно массовое распространение этого коронавируса среди людей. Так, с 18.04 по 03.05.2015 г. гражданин республики Южная Корея путешествовал по странам Аравийского полуострова. После возвращения на родину 11.05.2015 г. у него поднялась температура и появился кашель. С 12.05 по 17.05.2015 г. пациент обращался за медицинской помощью в три медицинских учреждения, где находился в переполненных помещениях, ожидая своей очереди для осмотра врача, 18.05.2015 г. его госпитализировали, 20.05.2015 г. был постав-

лен диагноз MERS, документированный обнаружением коронавируса [13]. Всего в результате одного этого эпизода в Южной Корее было зарегистрировано 186 лабораторно подтвержденных случаев MERS, 38 человек погибли. Эпидемическая вспышка продлилась 2 мес. Ее удалось локализовать за счет составления общей сети распространения инфекции, выявления возможных контактов и последующего карантина, распространенного на 16 993 человек [14].

Третий зарегистрированный случай заражения человека новым коронавирусом от животных с последующей передачей от человека к человеку вызвал с декабря 2019 г. эпидемию тяжелого инфекционного заболевания - COVID-19 сначала в КНР, в затем во всех странах планеты - пандемию, которая продолжается до настоящего времени. Согласно филогенетическому анализу первый случай попадания SARS-CoV-2 в человеческую популяцию произошел в конце ноября - начале декабря 2019 г. [15]. Судя по всему, это было единичное случайное событие. По мнению Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), SARS-CoV-2 относится к тому же виду коронавирусов, что и SARS-CoV, вызвавший вспышку ТОРС 2002-2004 гг. [5]. SARS-CoV-2 является вторым представителем этого вида, обнаруженным у человека, что отражено в названии. Другие представители вызывающих ТОРС вирусов описаны преимущественно в летучих мышах. Филогенетически ближайший к SARS-CoV-2 коронавирус RaTG13 обнаружили в летучей мыши в провинции Юннань (КНР) [16]. Доля идентичных нуклеотидов между геномами этих двух вирусов составляет около 96%. Несмотря на то, что в целом RaTG13 является ближайшим к SARS-CoV-2 из известных вирусов, некоторые участки поверхностного вирусного белка (шиповидный белок) SARS-CoV-2 больше похожи на соответствующие регионы коронавируса, выделенного из панголинов [15]. Названный шиповидным из-за своей формы поверхностный белок необходим для связывания вириона с рецепторами человеческой клетки. Геномы коронавирусов, выделенных из цивет и верблюдов, были практически идентичны по нуклеотидному составу геномам SARS-CoV и MERS-CoV соответственно. Поэтому промежуточный хозяин двух предыдущих эпидемических человеческих коронавирусов был быстро определен. На сегодняшний день неизвестны последовательности геномов коронавирусов, практически идентичных SARS-CoV-2, выделенных из каких-либо животных. Поэтому промежуточный хозяин SARS-CoV-2 неизвестен. Тем не менее с учетом того, что первые случаи заболевания COVID-19 были связаны с посещением пациентами рынка Хуанань в го-

роде Ухань, можно предполагать, что промежуточный хозяин SARS-CoV находился на этом рынке. Следует отметить, что, согласно некоторым публикациям из средств массовой информации, в качестве еды на рынке продавали крокодилов, черепах, панголинов, верблюдов, лисиц, бобров, барсуков, ежей, выдр, цивет, павлинов, страусов, тритонов и других животных [17]. Можно надеяться, что дальнейшее изучение экологии бета-коронавирусов в природе может обнаружить промежуточного хозяина SARS-CoV-2 [15].

Тропность возбудителя к различным органам и тканям человека

Шиповидный белок, Spike (S) protein, необходим для проникновения коронавируса в клетку. S-белок состоит из двух субъединиц. Первая субъединица, S1, связывается с клеточным рецептором, что обуславливает присоединение вируса к поверхности клетки. Вторая субъединица, S2, необходима для слияния вируса с мембраной клетки [18].

SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), после чего происходит проникновение вируса в клетку [18]. ACE2 является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Этот связанный с мембраной фермент [19] катализирует преобразование ангиотензина II в ангиотензин (1-7), который обладает сосудосуживающим эффектом [20]. ACE2 обнаружен во многих органах и тканях человека, например в клетках легких, желудочно-кишечного тракта, мужской репродуктивной системы, сердца, почек, эндотелия кровеносных сосудов, слизистой эпителия ротовой полости [21–25]. Согласно данным атласа белков человека, наиболее высокие уровни ACE2 наблюдаются в тканях желудочно-кишечного тракта, почках, тканях мужской репродуктивной системы [26]. Два других клеточных рецептора, DC-SIGN и L-SIGN, были описаны для SARS-CoV, вызвавшего вспышку атипичной пневмонии в 2002–2003 гг. [27]. По нашим сведениям, на момент написания обзора роль дополнительных рецепторов в распространении SARS-CoV-2 остается неизвестной.

Тропность SARS-CoV-2 к различным органам и тканям человека в настоящее время изучена в недостаточной степени. С одной стороны, основные клинические симптомы COVID-19 вызваны патологией респираторной системы [28]. С другой стороны, высокая представленность ACE2 в энтероцитах кишечника позволяет предполагать вовлеченность органов желудочно-кишечного тракта в развитие болезни [23]. Наблюдаемая у многих пациентов полиорганная недостаточность [29] может

быть вызвана либо системным воспалительным ответом — «цитокиновым штормом», либо репликацией вируса в различных органах. Полиорганный тропизм SARS-CoV-2 был предположен при изучении вирусной нагрузки в разных органах 27 пациентов [30], но окончательный ответ о роли внеклеточной репликации вируса в патогенезе COVID-19 пока не получен.

Пути передачи SARS-CoV-2-инфекции

SARS-CoV-2 преимущественно распространяется при близком контакте с инфицированным человеком воздушно-капельным путем через аэрозоль — «малые капли», которые выделяет больной при кашле, чиханье или разговоре [31]. Согласно рекомендациям ВОЗ дистанция в один метр между людьми считается безопасной [31]. Специалисты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) сообщают, что заражение возможно при расстоянии менее шести футов, т.е. чуть менее двух метров, между людьми [32]. В то же время показано, что при чиханье частицы аэрозоля, выделяемые из носа и рта больного, могут распространяться на дистанцию до восьми метров [33]. Затем эта взвесь слизистого отделяемого постепенно оседает, задерживаясь на поверхностях окружающих пациента предметов. При экспериментальном распылении раствора вирусных частиц были получены оценки жизнеспособности SARS-CoV-2-инфекции при попадании на разные поверхности [34]. Через 3 ч после создания аэрозоля концентрация вируса в воздухе упала примерно в 10 раз. Спустя 72 ч на нержавеющей стали и пластмассе оставались способные вызвать инфекцию вирусные частицы, хотя их концентрация на пластмассе упала примерно в 1000 раз за 72 ч, а на нержавеющей стали — за 48 ч. На меди жизнеспособных вирусных частиц не осталось спустя 4 ч, на картоне — спустя 24 ч. Таким образом, при соприкосновении ладоней с зараженной коронавирусами поверхностью возможно попадание вирусов на кожу рук. Затем при касании руками глаз, слизистых рта или носа может происходить инфицирование здорового человека [31]. Предполагается также воздушно-пылевой путь распространения инфекции.

Возможность передачи SARS-CoV-2-инфекции фекально-оральным путем изучена недостаточно. В то же время накапливающиеся сведения указывают на очевидную вероятность этого способа заражения. Например, при отрицательном результате выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР-РВ в мазках из носоглотки возможен положительный результат на наличие вирусной РНК при исследовании фекалий [35]. Более того, в ряде

случаев показана большая продолжительность детекции вирусных частиц при анализе ректальных мазков по сравнению с носоглоточными мазками [36]. Китайские исследователи проскринировали 745 детей, находящихся в контакте с инфицированными COVID-19 пациентами, путем постановки ОТ-ПЦР-РВ на материале носоглоточных мазков. Таким методом COVID-19 без выраженных респираторных симптомов диагностировали у 10 детей. При этом у 8 из 10 маленьких пациентов анализ ректальных мазков был положительным большее время, чем анализ носоглоточных мазков. У одного заболевшего ребенка анализ ректального мазка на коронавирус был положительным спустя 27 дней после госпитализации. Следует отметить, что метод ОТ-ПЦР-РВ определяет наличие фрагментов генетического материала возбудителя, но не позволяет однозначно говорить о присутствии способных к инфицированию вирусных частиц. Тем не менее наличие жизнеспособных коронавирусов было продемонстрировано в другой работе [37]. Авторы размножали выделенный из фекалий SARS-CoV-2 в клеточной культуре. Затем с помощью электронной микроскопии подтвердили наличие жизнеспособных вирусных частиц. Несомненный научный интерес представляют сведения об обнаружении генетического материала SARS-CoV-2 в сточных водах [38]. Таким образом, несмотря на отсутствие прямых доказательств, возможность распространения COVID-19 фекально-оральным путем продолжает обсуждаться в научной литературе.

Лабораторная диагностика SARS-CoV-2-инфекции

Современные методы диагностики возбудителей коронавирусных инфекций основаны на определении наличия либо фрагментов вирусов в биоматериале, либо специфического иммунного ответа макроорганизма на вирусную инфекцию. Метод ОТ-ПЦР-РВ применяют для диагностики COVID-19 чаще всего [39]. Этот высокочувствительный тест показывает присутствие в исследуемом образце фрагмента генома SARS-CoV-2. Результаты ОТ-ПЦР-РВ зависят от биоматериала, из которого выделяли геном вируса, а также от периода развития инфекции [35]. Например, для 9 пациентов, заразившихся во время вспышки COVID-19 в Мюнхене (Германия) в конце января 2020 г. [40], было показано, что в течение 5 дней после появления симптомов результаты всех ОТ-ПЦР-РВ в материалах из носоглотки и ротоглотки были положительными [35]. Концентрация SARS-CoV-2 в этих образцах в среднем достигала максимальных значений на 5-й день после появления первых сим-

птомов болезни [41]. После 5-го дня концентрация SARS-CoV-2 в глотке падала. В результате доля положительных постановок ОТ-ПЦР-РВ составила примерно 40% в случае забора материала спустя 5 сут после появления симптомов и позднее. В крови и моче этих 9 пациентов вирусную РНК не обнаружили. В то же время в фекалиях и мокроте РНК SARS-CoV-2 обнаруживали дольше, даже после исчезновения симптомов заболевания [35].

Серологические способы диагностики показывают наличие в организме человека специфических антител к вирусу. Антитела класса IgM образуются во время острой фазы инфекции. Антитела класса IgG необходимы для формирования долговременного иммунитета после перенесенной инфекции. Среди серологических методов диагностики COVID-19 чаще всего применяют метод иммуноферментного анализа (ИФА) [39]. Обнаружение в образце сыворотки крови IgM может свидетельствовать как о текущей инфекции, так и о недавно перенесенной болезни. Обнаружение в образце сыворотки крови IgG однозначно свидетельствует о перенесенной ранее инфекции [42]. При анализе сывороток крови 285 пациентов с COVID-19 было показано, что у всех больных на 19-й день после появления симптомов в сыворотке крови присутствовали специфические антитела к SARS-CoV-2 [43]. При этом наблюдали все три возможных варианта сероконверсии: одновременное появление антител классов IgG и IgM, более раннее появление антител класса IgM и раннее появление антител класса IgG,

Возможные подходы к специфической терапии COVID-19

На момент написания настоящего обзора отсутствуют какие-либо способы терапии COVID-19 с доказанной эффективностью и безопасностью. На 22.05.2020 г. известно о разработке 138 вакцин и 219 терапевтических препаратов против новой коронавирусной инфекции [44]. Разрабатываемые вакцины используют технологические платформы на основе нуклеиновых кислот, пептидов, рекомбинантных белков, вирусных векторов, инактивированного вируса, живого аттенуированного вируса [45]. Большая часть описанных вакцинных препаратов находится на доклиническом этапе разработки. С учетом смягчения предъявляемых требований к разработке вакцин существуют признаки того, что первые вакцины могут стать доступными уже в начале 2021 г. [45]. Следует отметить, что срок разработки «традиционной» вакцины от идеи до медицинского препарата с доказанной эффективностью и безопасностью в среднем занимает более 10 лет [46].

В отличие от вакцин лекарственные средства не формируют иммунологическую память человека, а способствуют выздоровлению пациента при их приеме во время инфекционного заболевания. Такие вещества можно условно разделить на несколько классов. Противовирусные препараты нацелены на угнетение размножения вируса в организме человека, взаимодействуя непосредственно с самим вирусом. Например, изучается эффективность применения аналогов нуклеотидов и нуклеозидов, в присутствии которых синтез РНК SARS-CoV-2 ингибируется в большей степени, чем синтез РНК необходимых для функционирования человеческих клеток. К таким веществам относятся, например, ремдесивир [47], фавипиравир [48], рибавирин [49], софосбувир [49]. При исследовании применения ремдесивира статистически значимых показателей эффективности препарата в лечении COVID-19 не выявлено [47].

Другой класс препаратов нацелен на селективное ингибирование вирусной протеазы. К ним относятся, например, ингибирующие протеазу ВИЧ лопинавир и ритонавир [50]. Следует отметить, что вирусные протеазы уникальны для каждого вируса, поэтому возможность применения показавших свою эффективность против одного вируса препаратов для воздействия на другие вирусы требует тщательного изучения. У госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 при лечении лопинавиром и ритонавиром не наблюдалось никаких улучшений по сравнению с контрольной группой пациентов [51].

В настоящий момент изучается эффективность применения противомаларийных препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, - хлорохина, гидроксихлорохина [52] и мефлохина (в РФ), в терапии COVID-19. На культуре клеток была показана эффективность этих препаратов в ингибировании репликации SARS-CoV-2 [52]. Однако при изучении влияния хлорохина и гидроксихлорохина на течение коронавирусной инфекции у 14 888 пациентов терапевтическая эффективность не была обнаружена [53].

Пептидазы, синтезирующиеся в организме человека, необходимы для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Так, например, было предложено использование ингибиторов сериновой протеазы TMPRSS2 в качестве средства борьбы с коронавирусной инфекцией [18]. Один из таких ингибиторов, камостат, был одобрен для терапии хронического панкреатита в Японии [54]. На момент написания обзора исследование эффективности и безопасности терапии COVID-19 с помощью камостата, проводимое в США под номером NCT04353284, не завершено. Разными научными группами *in*

vitro изучается возможность использования ингибиторов других клеточных протеаз, необходимых для расщепления вирусных белков [55,56].

В начале мая 2020 г. были опубликованы результаты проведенного в Китае исследования эффекта от применения интерферона β -1b, лопинавира-ритонавира и рибавирина в терапии больных COVID-19 со слабовыраженными симптомами [57]. В результате был сделан вывод о том, что такая комбинация четырех веществ сокращала продолжительность обнаружения в носоглоточных соскобах фрагментов генома вируса с помощью ОТ-ПЦР-РВ. В группе пациентов, получающих комбинацию препаратов, результаты анализа были положительными в среднем 7 сут (интерквартильный интервал 5-11 сут). В контрольной группе результаты анализа были положительными 12 сут (интерквартильный интервал 8-15 сут). Полученные выводы следует трактовать с осторожностью. Контрольная группа не получала плацебо, что, по утверждению авторов, не принято в китайской культуре. Это противоречит стандартам доказательной медицины, потому что вклад веры пациентов в эффективность терапии мог отразиться на полученных результатах исследования. Каждый из препаратов этой комбинации имеет серьезные побочные эффекты, поэтому возможность совместного применения интерферона β -1b, лопинавира-ритонавира и рибавирина в терапии больных COVID-19 с тяжелыми симптомами требует тщательного изучения. Кроме того, в конце мая 2020 г. было показано *in vitro*, что в клетках легочного эпителия интерфероны стимулируют экспрессию генов, кодирующих ACE2, являющийся рецептором SARS-CoV-2 [58]. Таким образом, наличие интерферона может провоцировать появление дополнительных рецепторов для вируса, усугубляя тем самым течение инфекции.

Тяжелая форма течения COVID-19 может быть вызвана так называемым цитокиновым штормом [59]. Цитокины – это молекулы, необходимые для межклеточного взаимодействия. Перепроизводство некоторых провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли - ФНО, интерлейкина-6 - ИЛ6, интерлейкина-1 β - ИЛ1 β) в ответ на инфекцию может приводить к неадекватной реакции иммунной системы, вызывая воспалительные процессы как на местном, так и на системном уровне. В результате такой процесс, называемый цитокиновым штормом, приводит к повышенной проницаемости сосудов, полиорганной недостаточности и в конечном итоге смерти, если высокие концентрации цитокинов не понижаются со временем [60]. Для других человеческих коронавирусов, SARS-CoV и MERS-CoV, чрезмер-

ная реакция иммунной системы была предложена в качестве главного фактора, приводящего к летальному исходу [61]. Следует отметить, что некоторые препараты понижают активность провоспалительных цитокинов, связываясь с ними. Такие препараты, представляющие собой преимущественно моноклональные антитела, нашли широкое применение в терапии аутоиммунных заболеваний [62]. В качестве потенциальных препаратов, способных оказать эффект при ТОРС, называют силтуксимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, сарилумаб [63], инфликсимаб, адалимумаб [64] и многие другие моноклональные антитела, подавляющие развитие иммунного ответа. Например, опубликовано несколько работ об успешном применении тоцилизумаба в терапии тяжелых форм COVID-19 [65,66]. Тем не менее следует с осторожностью принимать решение о назначении пациенту при ТОРС подавляющих иммунитет препаратов. Несмотря на то, что в настоящий момент проводится сразу несколько клинических исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба в терапии тяжелых форм COVID-19 (например, NCT04372186, NCT04320615, NCT04317092, NCT04363853), ни одно из них не является завершенным. Согласно некоторым данным, на фоне «цитокинового шторма» может происходить повышение свертываемости крови [67], что приводит к тромбозам сосудов. Для предотвращения таких ситуаций, способных привести к летальному исходу, предполагается использовать антикоагулянты на основании мониторинга показателей свертываемости крови [68].

Таким образом, существуют десятки предлагаемых платформ для будущих вакцин и сотни потенциальных препаратов для медикаментозного лечения коронавирусной инфекции. Несмотря на это, ни один из этих подходов нельзя рекомендовать для применения в терапии COVID-19, основываясь на методах доказательной медицины.

Заключение

SARS-CoV-2, судя по всему, попал в человеческую популяцию в конце ноября - начале декабря 2019 г. в результате единичного случайного заражения человека от неизвестного на сегодняшний день животного – промежуточного хозяина. Естественным резервуаром группы вирусов, к которой относится SARS-CoV-2, являются летучие мыши. Тропность SARS-CoV-2 к различным органам и тканям человека до настоящего времени изучена в недостаточной степени. Наблюдаемая у многих пациентов полиорганная недостаточность может быть вызвана либо системным воспалительным ответом – «цитокиновым штормом», либо репликацией вируса в различных органах. SARS-CoV-2

преимущественно распространяется при близком контакте с инфицированным человеком через частицы аэрозоля, которые выделяет больной при кашле, чиханье или разговоре. Контактный механизм передачи инфекции также считается возможным. Возможность распространения COVID-19 фекально-оральным путем обсуждается в литературе. Современные способы диагностики инфекционных заболеваний определяют либо присутствие фрагментов вирусов в материале, либо наличие иммунного ответа организма к инфекции. Концентрация SARS-CoV-2 в носоглотке в среднем достигает максимальных значений на 5-й день после появления симптомов. После 5-го дня концентрация SARS-CoV-2 в носоглотке падает, возможны ложноотрицательные результаты анализа. При анализе сывороток крови пациентов с COVID-19 было показано, что у всех больных на 19-й день после появления симптомов в сыворотке крови присутствовали антитела к SARS-CoV-2. На сегодняшний день существуют десятки предлагаемых платформ и сотни потенциальных препаратов для медикаментозного лечения коронавирусной инфекции. Несмотря на это, ни один из этих подходов нельзя рекомендовать для применения в терапии COVID-19, основываясь на методах доказательной медицины.

Литература

1. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1 21 January 2020 // WHO Bull. 2020. №. JANUARY. P. 1–8.
2. Chan J.F.W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
3. Corman V.M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // Eurosurveillance. – 2020. – V. 25. – №. 3. – P. 1–8. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
4. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 22 11 February 2020 // WHO Bull. 2020. №. February. P. 1–7.
5. Gorbalenya A.E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // Nat. Microbiol. – 2020. – V. 5. – №. 4. – P. 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
6. World Health Organization (WHO). Coronavirus (COVID-19) Situation Report - 51 11 March 2020 // WHO Bull. 2020. P. 1–9.
7. Bukhari K. et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Aabyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus // Virology. – 2018. – V. 524. – P. 160–171. doi: 10.1016/j.virol.2018.08.010.
8. Su S. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses // Trends Microbiol. – 2016. – V. 24. – №. 6. – P. 490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
9. Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // Nat. Rev. Microbiol. – 2019. – V. 17. – №. 3. – P. 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

10. Anderson R.M. et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002–2003 epidemic // *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.* / ed. May R.M. et al. – 2004. – V. 359. – №. 1447. – P. 1091–1105. doi: 10.1098/rstb.2004.1490.
11. The WHO MERS-CoV Research Group -. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans // *PLoS Curr.* – 2013. – V. 5. – P. 1–18. doi: 10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8
12. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. Middle East respiratory syndrome // *Lancet.* – 2015. – V. 386. – №. 9997. – P. 995–1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
13. Cho S.Y. et al. MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study // *Lancet.* – 2016. – V. 388. – №. 10048. – P. 994–1001. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30623-7.
14. Oh M.D. et al. Middle east respiratory syndrome: What we learned from the 2015 outbreak in the republic of Korea // *Korean J. Intern. Med.* – 2018. – V. 33. – №. 2. – P. 233–246. doi: 10.3904/kjim.2018.031.
15. Andersen K.G. et al. The Proximal Origin of SARS-CoV-2 // *Virological.* – 2020. – №. 2. – P. 1–7. doi: 10.2106/JBJS.F.00094.
16. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* – 2020. – V. 579. – №. 7798. – P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
17. Normile D. Novel human virus? Pneumonia cases linked to seafood market in China stir concern. <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/novel-human-virus-pneumonia-cases-linked-seafood-market-china-stir-concern>
18. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell.* – 2020. – V. 181. – №. 2. – P. 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
19. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2020. – V. 318. – №. 5. – P. H1084–H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
20. Kuster G.M. et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? // *Eur. Heart J.* – 2020. – P. 1–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
21. Hamming I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* – 2004. – V. 203. – №. 2. – P. 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
22. Xu H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral Sci.* – 2020. – V. 12. – №. 1. – P. 1–5. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
23. Zhang H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive Care Med.* – 2020. – V. 46. – №. 4. – P. 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
24. Douglas G.C. et al. The novel Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult leydig cells of the testis // *Endocrinology.* – 2004. – V. 145. – №. 10. – P. 4703–4711. doi: 10.1210/en.2004-0443.
25. Chen L. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – P. 1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
26. Uhlen M. et al. Tissue-based map of the human proteome // *Science.* – 2015. – V. 347. – №. 6220. – P. 1260419–1260419. doi: 10.1126/science.1260419.
27. Chen J., Subbarao K. The Immunobiology of SARS // *Annu. Rev. Immunol.* – 2007. – V. 25. – №. 1. – P. 443–472. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706.
28. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* Elsevier Ltd. – 2020. – V. 395 – №. 10223. – P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
30. Puelles V.G. et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V. 367. – №. 22. – P. NEJMc2011400. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
31. World Health Organization (WHO). Q&A on coronaviruses (COVID-19). WHO; 2020. URL: <http://www.emro.who.int/health-topics/corona-virus/questions-and-answers.html>.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. CDC; 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.
33. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19 // *JAMA.* – 2020. – P. E1–E2. doi: 10.1001/jama.2020.4756.
34. van Doremalen N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V. 382. – №. 16. – P. 1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
35. Wölfel R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature.* – 2020. – P. 1–14. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
36. Xu Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // *Nat. Med.* 2020. – V. 26. – №. 4. – P. 502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
37. Wang W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens // *JAMA.* – 2020. – P. 3–4. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
38. Lodder W., de Roda Husman A.M. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source // *lancet. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – V. 1253. – №. 20. – P. 30087. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30087-X.
39. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 // *JAMA.* – 2020. – V. 2019. – P. 2019–2021. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
40. Böhmer M.M. et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – V. 3099. – №. 20. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30314-5.
41. Peiris J. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study // *Lancet.* – 2003. – V. 361. – №. 9371. – P. 1767–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
42. Jacofsky D., Jacofsky E.M., Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19 // *J. Arthroplasty.* – 2020. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.055.
43. Long Q. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat. Med.* – 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
44. COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker. BioRender; 2020. URL: <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>.
45. Thanh Le T. et al. The COVID-19 vaccine development landscape // *Nat. Rev. Drug Discov.* Springer US. – 2020. – V. 19. – №. 5. – P. 305–306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
46. Pronker E.S. et al. Risk in Vaccine Research and Development Quantified // *PLoS One* / ed. Vasilakis N. – 2013. – V. 8. – №. 3. – P. e57755. doi: 10.1371/journal.pone.0057755.
47. Wang Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* Elsevier Ltd. – 2020. – P. 1569–1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
48. Goldhill D.H. et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2018. – V. 115. – №. 45. – P. 11613–11618. doi: 10.1073/pnas.1811345115.

49. Elfiky A.A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study // *Life Sci.* 2020. – V. 253. – P. 117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
50. Chary M.A. et al. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities // *J. Med. Toxicol. Journal of Medical Toxicology.* – 2020. – P. 1–11. doi: 10.1007/s13181-020-00777-5.
51. Cao B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. – V. 382. – №. 19. – P. 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
52. Liu J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro // *Cell Discov.* 2020. – V. 6. – P. 6–9. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
53. Mehra M.R. et al. Articles Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet.* Elsevier Ltd. – 2020. – V. 6736(20). – P. 1–10. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
54. Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19 // *Intern. Emerg. Med. Springer International Publishing.* – 2020. – P. 1–2. doi: 10.1007/s11739-020-02345-9.
55. Ou X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // *Nat. Commun. Springer US.* – 2020. – V. 11. – P. 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
56. Shang J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2020. – V. 2020. – P. 202003138. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
57. Hung I.F. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet.* Elsevier Ltd. – 2020. – V. 6736. – P. 1–10. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
58. Ziegler C.G.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues // *Cell.* – 2020. – P. 1–20. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
59. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J. Infect.* Elsevier Ltd. – 2020. – V. 80. – P. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
60. Meduri G.U. et al. Inflammatory Cytokines in the BAL of Patients With ARDS // *Chest.* – 1995. – V. 108. – P. 1303–1314. doi: 10.1378/chest.108.5.1303.
61. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol. Seminars in Immunopathology.* – 2017. – V. 39. – P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
62. Deviatkin A.A. et al. Emerging Concepts and Challenges in Rheumatoid Arthritis Gene Therapy // *Biomedicines.* – 2020. – V. 8. – P. 9. doi: 10.3390/biomedicines8010009.
63. Moore B.J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science.* – 2020. – P. eabb8925. doi: 10.1126/science.abb8925
64. Feldmann M. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed // *Lancet.* – 2020. – V. 395 – P. 1407–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
65. Xu X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2020. – V. 117(20). – P. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
66. Michot J.-M. et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report // *Ann. Oncol. European Society for Medical Oncology.* – 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
67. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – P. 19–20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
68. Levi M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *Lancet Haematol.* – 2020. – V. 20. – P. 2019–2021. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗВАННОГО COVID-19

В.В. Бояринцев², Р.С. Пальмин¹, С.А. Пальмин^{1*}, С.Ф. Перцев¹

¹ 12 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны РФ, Москва, ² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

A TECHNIQUE FOR PREDICTING PARAMETERS OF THE EPIDEMIC PROCESS CAUSED BY COVID-19

V.V. Boyarintsev², R.S. Palmin¹, S.A. Palmin^{1*}, S.F. Pertsev¹

¹ 12th Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia, ² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: sergej-palmin@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – создание модели распространения эпидемического процесса, разработка на этой основе методов прогнозирования распространения заболевания и рекомендаций по прогнозированию развития эпидемии, обусловленной COVID-19.

Материал и методы. Предложена феноменологическая модель распространения эпидемического процесса в замкнутом конгломерате численностью N человек (без различия в возрасте, поле, условиях проживания и т.п.), не имеющих иммунитета к заражению распространяющимся вирусом. На ее основе получена зависимость для функции распределения доли инфицированных лиц во времени с момента начала эпидемического процесса и рекомендации по прогнозированию числа инфицированных лиц на разных стадиях развития эпидемии. Предложены методы определения параметров функции распределения доли инфицированных лиц каким-либо новым вирусом с учетом имеющихся данных по числу инфицированных в рассматриваемом регионе. На их основе представлены результаты прогнозирования развития эпидемии COVID-19 в различных регионах и странах мира. **Заключение.** Предложенная зависимость для функции распределения числа инфицированных лиц при эпидемии COVID-19 может рассматриваться в качестве альтернативы известным распределениям (нормальное распределение, распределение Эрланга и др.), а предложенный метод прогнозирования – методом прогнозирования развития эпидемического процесса на основе метода SIR.

Ключевые слова: эпидемия, COVID-19, модель распространения эпидемического процесса, пандемия.

Abstract

Purpose: To develop a model of epidemic process spreading; to use the obtained results for working out prognostic techniques on disease spreading as well as to elaborate recommendations on predicting the development of COVID-19 epidemics. **Material and methods.** A phenomenological model of epidemic process spreading in a closed conglomerate of N people (regardless of their age, gender, living conditions, etc.) who have no any immunity to the spreading virus is proposed. Using this model, the researchers calculated the dependence of distribution function of the portion of infected persons over time since the outbreak of the epidemic process. They also suggested recommendations for predicting the number of infected persons at different stages of the epidemic evolution. The researchers proposed techniques for defining parameters of the distribution function of the proportion of infected persons with a new virus, taking into account the available data on the number of infected persons in the analyzed region. The above-mentioned techniques were used for predicting the COVID-19 epidemic process in various regions and countries of the world. **Conclusion.** The proposed dependence for the distribution function of the number of infected persons in the COVID-19 epidemic can be considered as an alternative approach to the known distributions (normal distribution, Erlang distribution, etc.), and the proposed predictive technique as an alternative approach to predicting the development of epidemic process calculated with SIR method.

Key words: COVID-19, epidemic, model of epidemic process, pandemic.

Ссылка для цитирования: Бояринцев В.В., Пальмин Р.С., Пальмин С.А., Перцев С.Ф. Метод прогнозирования параметров эпидемического процесса, вызванного COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 14-21.

С начала 2020 г. основной лейтмотив новостной ленты связан с распространением пандемии, обусловленной новым, ранее не встречавшимся заболеванием новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Важнейшим инструментом при планировании мероприятий по предотвращению распространения эпидемического процесса является наличие обоснованного прогноза развития заболевания и методов оценки эффективности принимаемых мер.

Одним из признанных в настоящее время ведущими отечественными и зарубежными учеными является метод, основанный на модели, разработанной британскими учеными Андерсоном Кермаком и Уильямом Маккендриком [1, 2], известной как модель SIR. Эта аббревиатура происходит от английских слов Susceptible – Infected – Recovered, буквально означающих «восприимчивые – инфицированные – выздоровевшие». В соответствии с этой моделью в рассмотрение вводятся непрерывные дифференцируемые функции от времени t (t – время в сутках) $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ числа лиц соответствующей категории. Число летальных исходов рассчитывается при этом как некоторая доля от числа выздоровевших пациентов. Для функций $I(t)$, $R(t)$ записываются достаточно простые дифференциальные уравнения с соответствующими коэффициентами, функция $S(t)$ находится из уравнения баланса, отражающего условие того, что сумма всех категорий лиц равняется численности населения рассматриваемого региона.

Начиная с работ О.А.Барояна, Л.А.Рвачева и Ю.Г.Иванникова [3, 4], в практику отечественной эпидемиологии вошли математические модели, построенные на основе феноменологии эпидемического процесса типа SEIRF ($S(t)$ – восприимчивые, $E(t)$ – индивидуумы, находящиеся в инкубации, $I(t)$ – индивидуумы с клиническими проявлениями инфекционной болезни, $R(t)$ – выздоровевшие, $F(t)$ – умершие).

Среди последних работ этого направления, посвященных исследованию эпидемии COVID-19, можно отметить работу Z.Yang и соавт. [5], в которой исследовались тенденции развития эпидемии в Китае в рамках мероприятий общественного здравоохранения.

Не вдаваясь в подробности построения общеизвестных систем дифференциальных уравнений, соответствующих методам SIR и SEIRF, отметим следующие обстоятельства:

большинство исследователей эпидемии COVID-19 на основе этих методов отмечают неустойчивость получаемых решений, что препятствует разработке обоснованных прогнозов развития эпидемического процесса на период, превышающий 1 нед.

в соответствии с моделью SIR прекращение эпидемического процесса обуславливается применением директивных мер вмешательства, направленных на сокращение контактов инфицированных лиц с контактным контингентом, а также разработкой соответствующей вакцины; при этом без ответа остается вопрос о риске последующего заболевания людей, не приобретших иммунитет в результате перенесения заболевания или вак-

цинации. Отсюда неизбежно возникает риск возникновения второй волны эпидемического процесса, что затрудняет решение вопроса об отмене введенных ограничительных мер вмешательства и возвращении экономики региона в нормальное русло.

Причина неустойчивости расчетов по методу SIR объясняется следующим обстоятельством. Уравнение баланса для функций $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ в данном методе записывается для текущего момента времени t , в то время как более логичным было бы считать, что $R(t) \cong I(t-t_r)$ (считая, что функция $R(t)$ описывает общее число выздоровевших и умерших пациентов), где t_r – среднее время выздоровления (летального исхода).

При таком подходе основной зависимостью, определяющей характер развития эпидемического процесса, является общее число инфицированных лиц в зависимости от времени.

Основное внимание в представленной работе уделено выявлению закономерностей развития эпидемического процесса на основе анализа общего числа $I(t)$ инфицированных лиц. Дополнительным аргументом в пользу использования такого подхода выступает тот факт, что этот параметр является обязательным элементом открытой статистики динамики развития эпидемического процесса во всех регионах мира.

Вопрос о возможности развития второй волны эпидемического процесса после окончания первой в настоящее время не имеет определенного решения. В рамках данного исследования он рассмотрен на основе одной из возможных гипотез о закономерностях распространения COVID-19.

Материалы и методы

В качестве основы для разработки метода прогнозирования параметров эпидемического процесса в конкретной стране (конкретном регионе) предложена модель распространения эпидемического процесса, учитывающая имеющиеся статистические данные о числе зарегистрированных случаев заболевания на момент начала прогнозирования. Соответствующие сведения размещены на многих сайтах в интернете.

В табл. 1 приведены данные об общем числе инфицированных лиц на момент практического окончания эпидемического процесса в некоторых странах Азии, Европы, Австралии и Новой Зеландии.

Отметим, что ни в одной стране, в которой завершилась эпидемия вируса COVID-19, не была зафиксирована вторичная волна заболевания. Данное обстоятельство позволяет предположить, что параметр q может рассматриваться как один из

Доля q инфицированных лиц от численности населения стран на момент окончания эпидемического процесса

Страна	Оценка численности населения, N , млн человек.	Общее число заболевших (официальные данные), Nq , тыс. человек	$q = \frac{N_q}{N}$
Азия, Австралия и Океания			
КНР	1500	84	$5.6 \cdot 10^{-5}$
Южная Корея	5.14	10.74	$2.0 \cdot 10^{-5}$
Таиланд	65.70	3	$4.6 \cdot 10^{-5}$
Австралия	25	6.80	$2.7 \cdot 10^{-4}$
Новая Зеландия	4.95	1.50	$3.0 \cdot 10^{-4}$
Европа			
Швейцария	8.45	30	$3.6 \cdot 10^{-3}$
Израиль	9.14	16.30	$1.8 \cdot 10^{-3}$
Австрия	8.86	16	$1.8 \cdot 10^{-3}$
Норвегия	5.30	8	$1.5 \cdot 10^{-3}$
Чехия	10.60	8	$7.5 \cdot 10^{-4}$
Люксембург	0.58	3.90	$6.8 \cdot 10^{-3}$
Греция	10.75	2.70	$2.0 \cdot 10^{-4}$
Хорватия	4.16	2.10	$5.0 \cdot 10^{-4}$
Словения	2.08	1.45	$7.0 \cdot 10^{-4}$
Словакия	5.46	1.41	$2.6 \cdot 10^{-4}$

основных параметров эпидемического процесса в каждом регионе.

На этой основе была предложена модель роста общего числа $I(t)$ инфицированных лиц, основанная на следующих гипотезах:

– население страны (региона) представляет собой некоторый конгломерат численностью N человек без различия в возрасте, поле, условиях проживания и т.п.;

– в начальный момент развития эпидемического процесса в стране (регионе) имеется N_0 инфицированных лиц, зараженных новым вирусом;

– общее количество N_q инфицированных в результате эпидемического процесса лиц составляет некоторую неизвестную в настоящий момент долю q от всего населения: $N_q = q N$;

– вероятность заражения здорового лица в результате единичного контакта с заболевшим лицом оценивается некоторой неизвестной средней величиной p_0 ;

– ежедневное среднее количество контактов заболевшего лица со здоровыми людьми характеризуется параметром N_k ;

– общее количество заболевших лиц в любой день эпидемического процесса зависит от их количества в предыдущий день по одному и тому же закону;

– после выздоровления человек в течение достаточно длительного времени имеет иммунитет к повторному заражению.

С учетом введенных предположений общее количество I_n инфицированных лиц (в том числе переболевших) в n -ый день эпидемического процесса можно оценить по следующим рекуррентным соотношениям:

$$n = 0: I_0 = N_0;$$

$$n \geq 1: I_n = I_{n-1} \times \left(1 + \lambda \times \left(1 - \frac{I_{n-1}}{N_q} \right) \right), \quad (1)$$

где $\lambda = p_0 \times N_k$.

Для удобства анализа принято, что неизвестный параметр $\lambda = p_0 \times N_k$, характеризующий рост числа инфицированных в результате заражения инфицированным лицом здоровых лиц, можно условно представить в виде произведения двух неизвестных сомножителей, первый из которых является постоянным для всех рассматриваемых условий распространения вируса и представляет собой среднюю вероятность заражения здорового лица в результате единичного контакта с заболевшим лицом (для определенности было принято, что $p_0 = 0.067$), а второй – характеризует сред-

нее число здоровых лиц, с которыми у заболевшего лица в течение дня может произойти потенциально опасный контакт.

По своему физическому смыслу параметр λ на начальном этапе эпидемического процесса (когда число заболевших лиц существенно меньше численности населения) представляет собой вероятность того, что один инфицированный человек в течение дня заразит не менее одного здорового.

С развитием эпидемического процесса данная вероятность в связи с ростом числа инфицированных лиц уменьшается, что учитывается в выражении (1) с помощью сомножителя $\left(1 - \frac{I_{n-1}}{N_q}\right)$.

Величина λ является вторым основным параметром эпидемического процесса.

В устойчивый период развития эпидемического процесса, характеризующийся постоянным значением $\lambda = const$, для модели развития эпидемического процесса, описываемой рекуррентными формулами (1), может быть записано эквивалентное обыкновенное дифференциальное уравнение:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \lambda \times I(t) \times \left(1 - \frac{I(t)}{N_q}\right), \quad (2)$$

с начальными условиями: $t = 0; I(0) = N_0$.

Решение этого уравнения для общего числа $I(t)$ инфицированных лиц и ежесуточного прироста их числа $I_t(t)$ имеют вид:

$$I(t) = \frac{N_q \cdot e^{\lambda t}}{\frac{N_q}{N_0} - 1 + e^{\lambda t}}, \quad (3)$$

$$I_t(t) = \frac{dI(t)}{dt}$$

Запишем выражение (3) в приведенном виде для доли $Y(t)$ числа заболевших лиц в момент времени t от всего числа заболевших лиц N_q :

$$Y(t) = \frac{e^{\lambda t}}{\frac{N_q}{N_0} - 1 + e^{\lambda t}}.$$

$$Y_t(t) = \frac{dY(t)}{dt} \quad (4)$$

Выражение (4) может рассматриваться как функция распределения числа инфицированных лиц в зависимости от времени с некоторого начального момента $t = 0$, в который было зафиксировано число инфицированных лиц, равное N_0 . В

силу свойств модели (1) (см. формулу (1)) в качестве момента $t = 0$ может быть выбрана любая дата в период эпидемического процесса.

С учетом полученных выражений для функции распределения числа инфицированных лиц в ходе эпидемического процесса можно предложить следующий алгоритм оценки эффективности управленческих решений по введению мер вмешательства в процесс развития эпидемического процесса. Отметим, что в рамках предложенной модели меры вмешательства могут повлиять только на длительность периода эпидемического процесса, число общее число инфицированных лиц от этих мер не зависит.

В начальный период эпидемического процесса значение параметра λ может быть определено с помощью формулы (1). При условии, что $\frac{I_{n-1}}{N_q} = o(I)$,

выражение (1) может быть записано в виде:

$$\begin{aligned} n = 0 &: I_0 = N_0; \\ n \geq 1 &: I_n = I_{n-1} \times (1 + \lambda) \end{aligned} \quad (5)$$

Как правило, именно в этот период оперативными штабами принимаются последовательные по жесткости меры вмешательства (предупреждение об опасности, введение режима самоизоляции, карантина, чрезвычайного положения и т.п.). Предполагая наличие недельной цикличности роста числа инфицированных лиц, можно записать следующие выражения:

$$\begin{aligned} \text{при } n \leq 7 & \quad I_n = N_0 \times (1 + \lambda_1)^n; \\ \text{при } 7 < n \leq 14 & \quad I_n = I_7 \times (1 + \lambda_2)^{n-7}; \\ \text{при } 14 < n \leq 21 & \quad I_n = I_{14} \times (1 + \lambda_3)^{n-14}; \end{aligned} \quad (6)$$

и т.д.

В соответствии с выражениями (6) для величин $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \dots$ и соответствующих им значений параметра N_{ki} можно получить следующие оценки:

$$\lambda_i = \left(\frac{I_{7 \times i}}{I_{7 \times (i-1)}} \right)^{1/7} - 1, \quad N_{ki} = \lambda_i / p_0 \text{ при } i = 1, 2, 3 \dots (7)$$

Следует ожидать, что значения параметра λ , полученные на основе анализа данных для первой и второй недели, будут оценкой параметра λ для нормальных условий жизнедеятельности региона.

Решение о достаточности (недостаточности) мер вмешательства принимается на основе анализа прогнозных значений числа инфицированных лиц и их ежесуточного прироста по формуле (3) с учетом полученных значений $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$. При этом не-

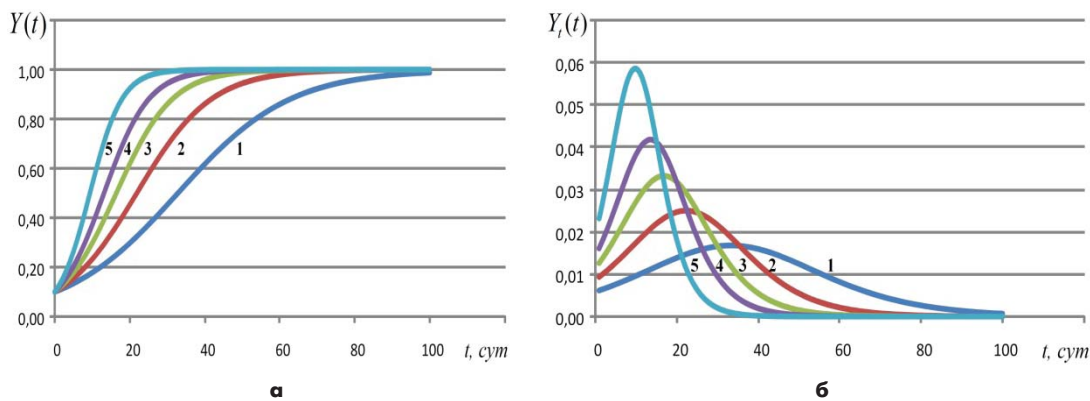


Рис. 1. Оценка эффективности мер вмешательства при их применении в начальный период развития эпидемического процесса при $N_0/N_q = 0,1$: 1 – $N_k = 1$; 2 – $N_k = 1,5$; 3 – $N_k = 2$; 4 – $N_k = 2,5$; 5 – $N_k = 3,5$.

обходимо иметь в виду, что на начальном периоде эпидемического процесса оценить величину параметра q не представляется возможным.

Временные характеристики эпидемического процесса могут быть оценены с помощью формул (4).

В качестве примера на рис. 1 представлены результаты оценки динамики изменения относительной доли $Y(t)$ инфицированных лиц и ее ежедневного прироста $Y_i(t)$ при возможных сценариях принятых мер вмешательства на этапе, когда число инфицированных лиц составляет 10% от общего числа инфицированных лиц на момент окончания эпидемического процесса. В качестве функций, характеризующих данный процесс, при построении графиков, представленных на рис. 1, выбраны функции $Y(t)$ и $Y_i(t)$ (см. формулу (4)).

Приведенные данные позволяют оценить влияние мер вмешательства на временные параметры развития эпидемического процесса в регионе.

В том случае, если стратегия мер вмешательства выбрана (тем самым зафиксировано значение параметра λ), дальнейшее уточнение прогноза происходит за счет последовательного уточнения параметра q для данного региона в процессе развития эпидемического процесса. В силу симметричности распределения (3) достаточно точную оценку значения параметра q можно получить по формуле:

$$q = 2 \times \frac{I(t_p)}{N}, \quad (8)$$

где t_p – время достижения максимального прироста числа инфицированных лиц.

При предварительных расчетах по формулам (3) в качестве оценочного значения величины параметра q должно выбираться экспертным путем.

Следует подчеркнуть, что выражения (3), (4) получены без учета специфических свойств распространения вируса COVID-19 и могут быть использованы при оценке последствий возникновения новой эпидемии другого типа.

Анализ результатов развития эпидемического процесса COVID-19 в различных странах показывает, что эпидемия прекращается даже в тех странах, правительства которых не предпринимало мер по введению режима самоизоляции, карантина, чрезвычайного положения и т.п. Данное обстоятельство должно быть объяснено в рамках модели развития эпидемического процесса. В соответствии с моделями, основанными на методах модели SIR, доля населения большинства развивающихся и отсталых стран, переболевшего новым вирусом, и длительность эпидемического процесса должны быть большими, чем соответствующие параметры в развитых странах, что явно противоречит наблюдающимся фактам.

Одним из следствий предложенной модели распространения эпидемического процесса является возможность приблизительно определить дату появления «нулевого» пациента, инфицированного COVID-19.

Считая, что «нулевой» пациент появился в одной из стран, в которых эпидемия закончилась раньше всех, получим, что такой страной является КНР.

Строгий карантин был введен в КНР 01.02.2020. На основе анализа величин λ в предшествующий период можно построить ретроспективную кривую развития эпидемического процесса в КНР в предшествующий период. Важным обоснованием такого подхода является то, что соответствующая данному периоду развития эпидемического процесса величина параметра λ практически не зависит от значения параметра q .

Результаты

Для проверки адекватности уравнения (2) и соответствующего ему решения (3) применим полученные зависимости к анализу ситуации в США, Великобритании и Японии.

В качестве примера на рис. 2, 3, 4 приведены результаты расчета по формулам (3) и фактиче-

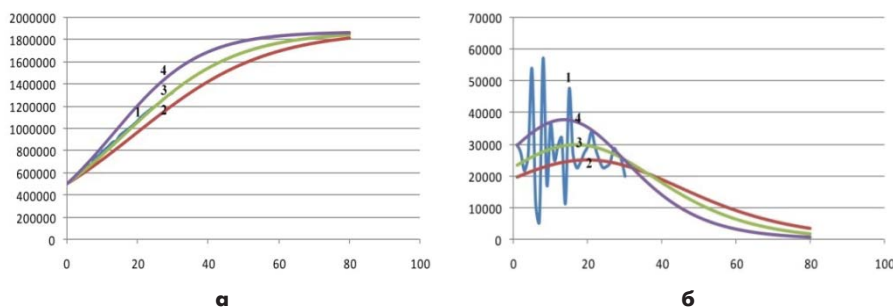


Рис. 2. Прогноз числа инфицированных лиц в США ($q = 061$; $t = 0$ соответствует 10.04.2020; $N_0 = 502878$): 1 – факт; 2 – $N_k = 1$; 3 – $N_k = 1.1$; 4 – $N_k = 1.3$

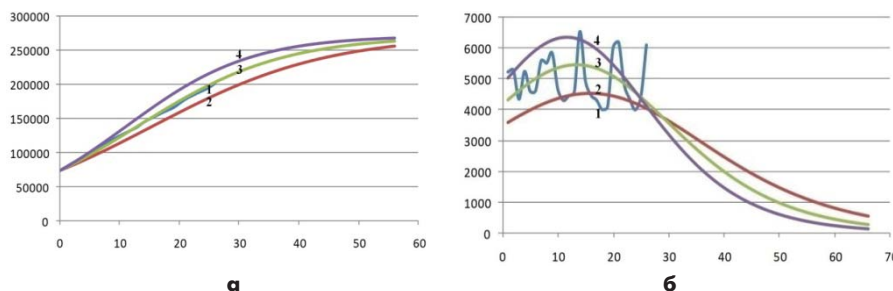


Рис. 3. Прогноз числа инфицированных лиц в Великобритании ($q = 042$; $t = 0$ соответствует 10.04.2020 г.; $N_0 = 73758$): 1 – факт; 2 – $N_k = 1$; 3 – $N_k = 1.2$; 4 – $N_k = 1.4$

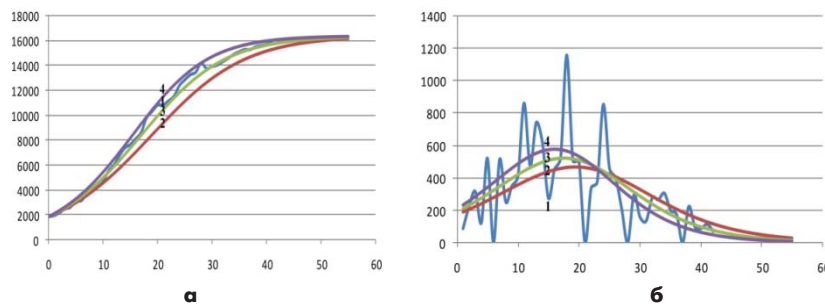


Рис. 4. Прогноз числа инфицированных лиц в Японии ($q = 0013$; $t = 0$ соответствует 30.03.2020; $N_0 = 1866$): 1 – факт; 2 – $N_k = 1$; 3 – $N_k = 1.2$; 4 – $N_k = 1.4$

ские данные по состоянию на 10.05.2020 о числе инфицированных лиц (рис. а) и их ежесуточного прироста (рис. б). На оси абсцисс на этих рисунках отложено число суток после даты, указанной в подрисуночной подписи, на оси ординат указано общее число заболевших лиц. Оптимальные значения параметра q при расчетах выбирались на основе численного эксперимента с учетом соотношения

$$N_q = 2 \times I(t_p), \quad (11)$$

где t_p – время достижения максимального значения функцией $I(t)$.

Представленные данные показывают удовлетворительное совпадение расчетов числа инфицированных лиц по формулам (3), (5) с фактически данными.

Рассмотрим применение разработанного методического аппарата к прогнозу развития эпидемического процесса на примере Москвы.

В качестве начальной даты ($n = 0$) выберем 17.03.2020 ($I_0 = 55$). Значения параметров λ и N_k в последующие 5 нед, рассчитанные по формулам (9), приведены в табл. 2.

При прогнозе развития эпидемического процесса в Москве примем, что $q = 0.0145$. Графики

Таблица 2

Значения параметров λ и N_{ki} для Москвы, рассчитанные для начальных периодов эпидемического процесса

Параметр	Период времени, i				
	1	2	3	4	5
	17.03-23.03	24.03-30.03	31.03-6.04	07.04-13.04	14.04-20.04
	0.25	0.29	0.16	0.12	0.11
N_{ki}	3.7	3.4	2.3	1.8	1.6

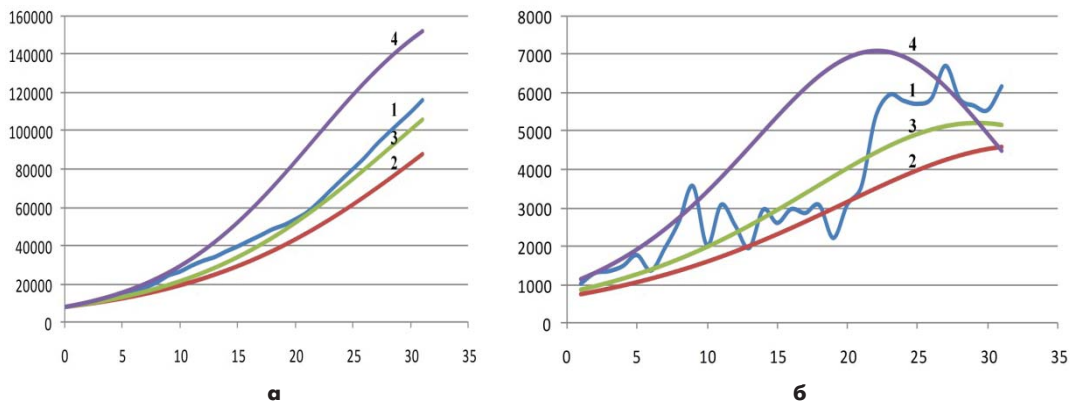


Рис. 5. Расчет числа инфицированных лиц в Москве ($q = 0,0145$; $t = 0$ соответствует 10.04.2020; $N_0 = 7822$): 1 – факт; 2 – $N_k = 1.5$; 3 – $N_k = 1.7$; 4 – $N_k = 2.3$

прогнозного числа инфицированных лиц в Москве для данного значения q и различных значений параметра N_k , рассчитанные для начального момента времени, соответствующего дате 10.04.2020, представлены на рис. 5.

Графики рис. 5 показывают, что наилучшее соответствие расчетных и фактических данных по числу инфицированных лиц достигается при $q = 0,0145$ и $N_k = 1,7$.

На этой основе рассмотрим вопрос о целесообразности ослабления изоляционных мер, принятых оперативным штабом Москвы в период с 12.05.2020. Для сравнения рассмотрим два варианта: 1) полное снятие всех мер по самоизоляции граждан, что соответствует значению параметра $N_k = 3.4$ (см. табл. 2); 2) частичное снятие изоляционных мер, достигнутое к 06.04.2020 ($N_k = 2.3$); 3) сохранение режима самоизоляции, достигнутого к 12.05.2020 ($N_k = 1.7$). Прогнозы развития эпидемического процесса, начиная с 12.05.2020, соответствующие этим сценариям, и фактические данные представлены на рис. 6.

Анализ полученных результатов показывает, что они могли бы стать основой принятия управленческих решений по сохранению (смягчению) режима самоизоляции в Москве, как с 12.05.2020,

так и с любой последующей даты. При этом видно, что относительное смягчение режима самоизоляции, разрешенное руководством Москвы, существенно не повлияло на общие тенденции динамики роста числа инфицированных лиц. Данное обстоятельство позволяет обосновать возможность вывода Москвы из режима самоизоляции без роста числа инфицированных лиц с последовательным смягчением изоляционных мер.

Очевидно, что аналогичный анализ может быть произведен для любого другого региона.

Выводы

Представленные в статье материалы подтверждают принципиальную возможность прогнозирования развития эпидемического процесса в различных регионах на основе предложенного метода.

Показано, что в процессе развития эпидемического процесса прогноз его развития может уточняться с учетом мер вмешательства, применяемых оперативными штабами.

Меры вмешательства, применяемые оперативными штабами в процессе развития эпидемического процесса, позволяют замедлить рост числа инфицированных лиц, но не влияют на их общее число за период эпидемии.

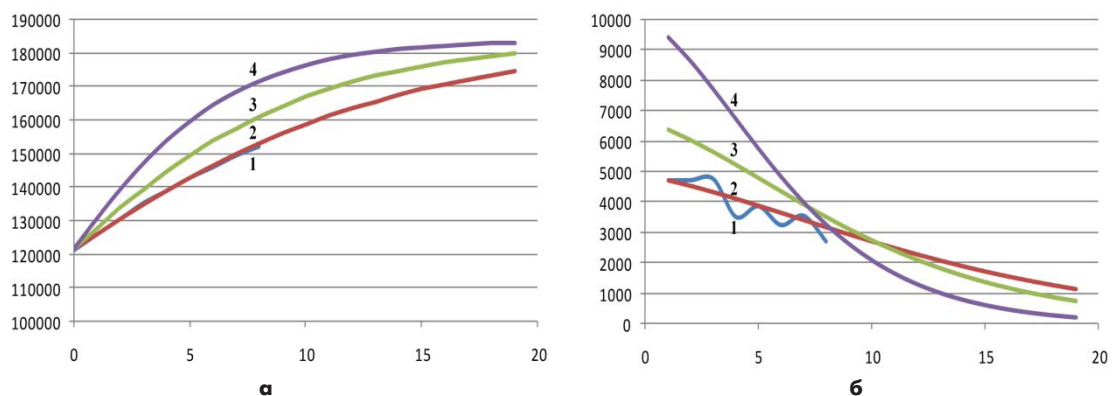


Рис. 6. Прогноз числа инфицированных лиц в Москве ($q = 0,0145$; $t = 0$ соответствует 12.05.2020; $N_0 = 121497$): 1 – факт; 2 – $N_k = 1.7$; 3 – $N_k = 2.3$; 4 – $N_k = 3.4$

Число лиц, инфицированных в странах Азиатского континента, в большинстве случаев существенно отличается от числа лиц, инфицированных в европейских странах и США.

Представленные в статье результаты могут быть полезными при принятии управленческих решений о продлении (частичной отмене) режима самоизоляции.

Литература

1. Kermack W. O., McKendrick A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics? Further studies of the problem of endemicity // *Bulletin of mathematical biology*. – 1991. – V. 53. – №. 1-2. – P. 89-118.

2. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль: пер. с англ. М.: Мир, Научный мир; 2004. С. 784. [Anderson R., May R. *Human Infectious Diseases. Dynamics and control: Per. from English* // Moscow: Scientific World. - 2004. In Russian].

3. Рвачев Л. А. Моделирование медико-биологических процессов в обществе как раздел динамики сплошных сред // Доклады Академии наук. – Российская академия наук, 1972. – Т. 203. – №. 3. – С. 540-542. [Rvachev L. A. *Modeling of biomedical processes in society as a section of the dynamics of continuous media* // *Doklady Akademii Nauk. - Russian Academy of Sciences*, 1972. – T. 203. – №. 3. – P. 540-542. In Russian].

4. Бароян О. В., Рвачев Л. А., Иванников Ю. Г. Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа для территории СССР // М.: Институт эпидемиологии и микробиологии им. НФ Гамалеи АМН СССР. – 1977. С. 546. [Baroyan O. V., Rvachev L. A., Ivannikov Yu. G. *Modeling and forecasting of influenza epidemics for the territory of the USSR* // Moscow: Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei AMS USSR. – 1977. – P. 546. In Russian].

5. Yang Z. et al. Modified SEIR and AI prediction of the epidemics trend of COVID-19 in China under public health interventions // *Journal of Thoracic Disease*. – 2020. – V. 12. – №. 3. – P. 165. doi: 10.21037/jtd.2020.02.64.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК СПУТНИК НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В.Е. Баринов^{1*}, В.В. Бояринцев²

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

VENOUS THROMBOTIC COMPLICATIONS AS A SATELLITE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.E. Barinov^{1*}, V.V. Boyarintsev²

¹Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: vicbarin@mail.ru

Аннотация

Данная статья посвящена актуальным проблемам развития тромбозов и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с SARS-CoV-2. В предлагаемом материале рассматриваются ключевые вопросы патогенеза коронавирусного заболевания и его ассоциации с тромбообразованием у инфицированных пациентов. Обсуждаются виды и дозировки антикоагулянтных препаратов, позволяющих проводить профилактику и лечение тромбозов у данной группы пациентов.

С учетом особенностей заболевания авторами сделано предположение о необходимости валидации шкалы Каприни, которая позволит эффективно использовать программу профилактики ВТЭ-событий.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, тромбоз, антикоагулянты, шкала Каприни, коагулопатия, COVID-19.

Abstract

The authors discuss relevant problems of thrombosis formation and thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2. Key issues of the coronavirus pathogenesis and its association with thrombosis in infected patients are analyzed. Types and dosages of anticoagulant preparations prescribed for preventing and curing thrombosis in this group of patients are discussed too.

Given the specific character of the disease, the authors suggest to validate the Caprini scale which will become more effective afterwards for preventing venous thromboembolic complications.

Key words: SARS-CoV-2, thrombosis, anticoagulants, Caprini scale, coagulopathy, COVID-19.

Ссылка для цитирования: Баринов В.Е., Бояринцев В.В. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 22-27.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 предрасполагает к развитию тромбозов и венозных тромбоэмболий (ВТЭ) вследствие чрезмерного воспалительного процесса, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и стаза.

В настоящее время крайне актуальным стал вопрос специфики проведения антитромботической терапии (АТТ) инфицированных больных. В отсутствие клинических рекомендаций и протоколов по ведению новой коронавирусной инфекции COVID-19 чрезвычайно сложно определиться с дозами и длительностью АТТ, выбор основан как на результатах исследований, так и на собственном опыте. При назначении, дозировании и лабораторном мониторинге АТТ нужно учитывать анамнез каждо-

го конкретного пациента до начала инфекционного заболевания, особенно у больных, уже получающих АТТ по поводу тромботической болезни [1].

Возбудителем новой коронавирусной инфекции является вирус SARS-CoV-2 — представитель семейства Coronaviridae, РНК-содержащих вирусов, рода Betacoronavirus [2]. Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [3]. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 по меньшей мере на 79% сходна с последовательностью вируса SARS-CoV (возбудитель, вызвавший вспышку атипичной пневмонии в 2002-2004 гг.).

Клиническими проявлениями SARS-CoV-2 являются:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок;
- тромбоэмболические осложнения [4].

Основными параметрами гемостаза, которые определяют тяжесть течения заболевания и имеют прогностическую ценность, являются [5-9]:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (необходимо следить за изменением значений этого показателя, в том числе и при выборе антикоагулянтной терапии - АКТ);
- продукты деградации фибрина (ПДФ) - увеличение данных показателей ассоциируется с более неблагоприятным клиническим прогнозом, в том числе с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- D-димер – у инфицированных пациентов со значительным повышением D-димера имеется склонность к ухудшению прогноза и увеличению частоты развития ВТЭ.

Коагулопатия

Наиболее часто встречающимися нарушениями гемостаза у пациентов с COVID-19 являются тромбоцитопения и повышенные уровни D-димера. Данные параметры напрямую коррелировали с необходимостью оказания интенсивной помощи, а также со смертностью [9-11].

В отдельных работах были исследованы клинические характеристики инфицированных пациентов, а также приводящие к летальности такие тяжелые проявления этого заболевания, как коагулопатия и полиорганная недостаточность [7, 8, 11]. В исследовании, проведенном N. C. Tang и соавт. [8], были оценены данные 183 пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2, из которых 21 (11.5%) умер. Среди заметных различий между умершими и выжившими пациентами был зарегистрирован диапазон D-димера и ПДФ, составлявший 0.22 ~ 21 и 4 ~ 150 мкг/мл соответственно. Динамические изменения параметров коагуляции отслеживались с 1-го по 14-й день после поступления с трехдневным интервалом. Следует отметить, что протром-

биновое время у скончавшихся впоследствии пациентов продолжало увеличиваться и на 10-е сутки составляло приблизительно 21 с. АЧТВ, которое исходно не отличалось у скончавшихся и выживших пациентов, на 7-е и 10-е сутки увеличивалось у пациентов с летальным исходом.

D-димер у пациентов с летальным исходом на 10-е и 14-е сутки был достоверно выше. Это актуально и для продуктов деградации фибрина, показатели которых на протяжении всего периода увеличивались. И практически в каждой точке наблюдалось достоверное различие между скончавшимися и выжившими пациентами.

Уровень фибриногена исходно не отличался, но на 10-е и 14-е сутки начинал прогрессивно падать у скончавшихся впоследствии пациентов, и наблюдались достоверные различия между подгруппами. Активность антитромбина III достоверно не отличалась в первые дни заболевания, но на 7, 10 и 14-е сутки значения уменьшались у впоследствии скончавшихся пациентов.

Все описанные изменения системы гемостаза соответствуют картине ДВС-синдрома. Авторы обнаружили признаки ДВС-синдрома у 15 из 21 скончавшегося пациента, что соответствует 70%, и всего лишь у 1 из 162 выживших пациентов, что составляет 0.6 % [8].

В исследовании, проведенном F. Zhou и соавт. [7], был обследован 191 пациент с подтвержденным SARS-CoV-2, из которых 54 пациента умерли во время госпитализации и 137 пациентов были благополучно выписаны. Наиболее часто наблюдаемым осложнением был сепсис. За ним следовали дыхательная недостаточность, ОРДС, сердечная недостаточность и септический шок. Возраст, лимфопения, лейкоцитоз и повышенный уровень аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, высокочувствительного сердечного тропонина I, креатинфосфокиназы, D-димера, сывороточного ферритина, интерлейкина-6, протромбиновое время, креатинин и прокальцитонин также были связаны с высоким риском смертности.

Кроме того, было обнаружено, что пожилой возраст, высокий балл по шкале SOFA и уровень D-димера, превышающий 1 мкг/л при поступлении, также были связаны с высокими рисками смертности.

Сепсис развился в среднем через 9 (7 – 13) дней от начала заболевания у всех пациентов, после чего развивался ОРДС.

Среди скончавшихся пациентов среднее время от начала заболевания до развития сепсиса было 10 (7–14) дней, а до развития ОРДС - 12 (8–15) дней.

Почти у 90% пациентов с пневмонией отмечалась тенденция к развитию тромбозов и ВТЭ, о

чем свидетельствовали повышенные показатели D-димера. В одном из исследований было обнаружено, что показатели D-димера, превышающие 1 мкг/л, связаны с высоким риском неблагоприятного исхода. Высокий уровень D-димера был связан также с увеличением летальности в течение 28 дней у пациентов с SARS-CoV-2 и сепсисом, находящихся в отделении интенсивной терапии [7].

Следует обратить внимание на то, что клиническое и прогностическое значение тромбоцитопении было подтверждено в проведенном метаанализе, который объединил результаты 9 клинических исследований, включавших около 1800 пациентов с выявленным коронавирусным заболеванием. У людей с тяжелой формой течения болезни число тромбоцитов было достоверно ниже (средневзвешенная разница $-31 \cdot 10^9 / л$; ДИ 95%, от -35 до $-29 \cdot 10^9 / л$), чем у пациентов с легкой формой заболевания, а также у скончавшихся впоследствии пациентов число тромбоцитов было ниже на $48 \cdot 10^9$ по сравнению с таковым выживших пациентов. Тромбоцитопения повышала риск развития тяжелых форм заболевания в 5 раз [11].

Патогенез ДВС и ОРДС

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 сут.

Следствием столь тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии, развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом [4].

ДВС возникает вследствие локального повреждающего воздействия цитокинов. Затем происходит активация моноцитов и эндотелиальных клеток, экспрессия тканевого фактора и фактора Виллебранда. Циркуляция свободного тромбина, не контролируемая природными антикоагулянтами, может активировать тромбоциты и стимулировать фибринолиз [14]. На поздних стадиях COVID-19-пневмонии уровни фибрин-ассоциированных маркеров (D-димер и ПДФ) заметно повышаются и служат прогностическим фактором риска смерти [8].

Для диагностики ДВС-синдрома важно оценивать в динамике количество тромбоцитов, фибриноген, D-димер и протромбиновое время. У го-

спитализированных больных при легком варианте течения – 1 раз в 4-5 дней, при средней тяжести – 1 раз в 2 дня, при тяжелом течении – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей осуществляется при усугублении тяжести состояния [4].

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать уровень тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9 / л$, фибриногена выше 2 г/л. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать уровень тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9 / л$, фибриногена выше 2 г/л, протромбиновое отношение < 1.5 .

Следует отметить, что частота возникновения ВТЭ у пациентов с SARS-CoV-2 не установлена. Тяжелые стадии течения коронавирусной инфекции, а также наличие дополнительных факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, ожирение, рак, ВТЭ в анамнезе, сопутствующие заболевания, лечение в ОИТ) сопровождаются более высоким риском ВТЭ, чем легкое бессимптомное течение заболевания. В недавно опубликованном голландском исследовании, в которое было включено 184 пациента с COVID-19, у 25 было подтверждено наличие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), у одного имел место тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и у двух пациентов – катетер-ассоциированный тромбоз. У этих пациентов наблюдалась тяжелая степень течения COVID-19, 13% получали заместительную почечную терапию и у 38% имелись данные о наличии коагулопатии. Из-за различий в продолжительности наблюдения авторы сообщили о совокупной частоте ВТЭ в 27% (95% ДИ 17-32). Пациенты в этом исследовании первоначально получали тромбопрофилактику надропарином в диапазоне от 2850 МЕ 1 раз в день до 5700 МЕ 1 раз в день (40 мг эноксапарина эквивалентно 4000 МЕ надропарина) [15].

Оценка риска по шкале Каприни

Представляется целесообразным использование шкалы Каприни для определения дозы антикоагулянтов. Следует поддержать утверждение, что профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) показаны всем госпитализированным пациентам. При этом они должны быть эквивалентны эноксапарину 40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки. Между тем при наличии у пациента > 8 баллов Каприни или морбидного ожирения (ИМТ > 35) дозу следует увеличить до 60 мг 2 раза в сутки. Шкала Каприни на сегодняшний день не была валидизирована у пациентов с SARS-CoV-2, поэтому связь > 8 баллов с повышенным риском развития ВТЭ или тяжелого течения заболевания является предположительной.

Лечебные дозы НМГ рекомендуются пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз) при отсутствии противопоказаний. Пациентам с >8 баллами Каприни рекомендуется продленная до 6 нед антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара. Этот подход также не был изучен и является экстраполяцией данных по госпитализированным хирургическим и терапевтическим пациентам с наличием высокого риска развития ВТЭ.

Пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз), которые получают лечебные дозы антикоагулянтов, рекомендуется выполнение ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) через 2-3 нед. При отсутствии признаков тромбоза антикоагулянтную терапию рекомендуется завершить через 6 нед.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) рассматриваются в качестве альтернативы НМГ на амбулаторном этапе лечения. Следует иметь в виду, что данные экстраполированы из исследований по продленной первичной профилактике с помощью ПОАК у терапевтических пациентов. В частности, ривароксабан 10 мг зарегистрирован для использования по этим показаниям в США, но не в Российской Федерации. Между тем эффективность и безопасность применения лечебных доз ПОАК для первичной профилактики ВТЭ не изучены [10].

Лечение

Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии и летальных исходов. Клинические наблюдения показали, что назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ) способствует росту выживаемости больных. Эти препараты оказывают противовоспалительное действие. Ликвидируя микротромбозы, гепарины нормализуют микроциркуляцию в легких. Это способствует переводу патологического воспаления в эффективный иммунный ответ, таким образом, обеспечивая адьювантный эффект для противовоспалительной терапии.

При госпитализации пациентов с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19 рекомендуется определение в крови уровня D-димера, протромбинового времени, фибриногена и развернутый анализ крови, включающий уровень тромбоцитов.

Назначение НМГ, как минимум в профилактических дозах, показано всем госпитализированным пациентам. В случае недоступности НМГ возможно использование НФГ.

Противопоказаниями для начала использования профилактических доз НМГ/НФГ являются продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \cdot 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ/НФГ.

При тромботических осложнениях (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий и тромбозы иной локализации) следует перейти на лечебные дозы НМГ/НФГ.

У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие от препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плейотропных противовоспалительных эффектов, но он наиболее безопасен у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с быстро изменяющейся функцией почек.

Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19 (прием лопиновира/ритонавира), а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно низкомолекулярного) [4].

Виды и дозировки антикоагулянтов для лечения ВТЭ у пациентов с COVID-19

Во время острой фазы болезни пациентам с ВТЭ рекомендуется назначение гепарина для поддержания терапевтического уровня АЧТВ или НМГ (например, эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день).

Кроме того, при остром состоянии нефракционированный гепарин более предпочтителен в связи с возможностью его быстрой инактивации, а также обеспечением дополнительного противовоспалительного эффекта.

Фондапаринукс натрия можно использовать у пациентов с признаками гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Следует обратить внимание, что желателно избегать приема варфарина у пациентов с тяжелой клинической симптоматикой [11].

Тактика ведения пациентов после выписки из стационара

При наличии зарегистрированного тромботического события (венозного или артериального)

следует продолжить антикоагулянтную терапию в течение 3 мес с последующим повторным визитом пациента и оценкой результатов назначенного лечения.

Пациенты с очень высоким риском ВТЭ (патологическое ожирение, баллы по шкале Каприни > 8) после выписки должны регулярно на протяжении 6 нед получать антикоагулянтную терапию.

Тем пациентам, у которых имелось 3-кратное превышение уровня D-димера при поступлении и после начала АКТ-терапии, необходимо продолжить антикоагулянтную терапию в амбулаторных условиях в течение последующих 2 – 3 нед (даже в том случае, если пациент уже не считается инфицированным).

Если ВТЭ не было подтверждено, рекомендуется выполнение УЗАС верхних и нижних конечностей, чтобы оценить наличие недавних ТГВ с учетом высокой заболеваемости в этой популяции.

При наличии ТГВ рекомендуется продолжить АКТ в течение 3 мес. Если данные о ТГВ отсутствуют, следует перейти на регулярный прием АКТ в течение 6 нед после выписки.

В том случае, когда антикоагулянтная терапия продолжается на амбулаторном этапе, следует рассмотреть возможность перехода на ПОАК. В принципе, в амбулаторных условиях можно продолжить НМГ, но ПОАК предпочтительнее в связи с простотой их применения.

НМГ могут использоваться коротким курсом у наиболее тяжелых пациентов ввиду их дополнительного противовоспалительного эффекта [10].

Эксперты Американского венозного форума (American Venous Forum) [10] рекомендуют применение низкомолекулярных гепаринов у всех госпитализированных пациентов, что было продиктовано лучшей управляемостью и отсутствием межлекарственного взаимодействия со специфическими препаратами для лечения SARS-CoV-2.

В связи с этим очевидна закономерность возникновения вопроса о назначении терапии пациентам, длительно принимающим ПОАК, а также целесообразности перевода всех больных на парентеральные антикоагулянты.

Ответ на данный вопрос нашел отражение в шестой версии Рекомендаций Минздрава по лечению COVID-19 от 28.04.2020: «Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях SARS-CoV-2, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения SARS-CoV-2 (прием лопинавира/ритонавира), а также при тяжелой форме SARS-CoV-2 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно низкомолекулярного)».

В Приложении 6.2 уточняется, что взаимодействие ривароксабана и апиксабана с лопинавиrom/ритонавиrom приводит к недопустимому повышению экспозиции антикоагулянта, что полностью исключает возможность их совместного применения. Аналогичные последствия взаимодействия с дабигатраном требуют лабораторного мониторинга и коррекции дозы. Степень взаимодействия ингибиторов Ха-фактора с гидроксихлорохином оценивается как «более слабая», что дает возможность для их сочетания. Дабигатран в свою очередь вступает в значительное взаимодействие с гидроксихлорохином, что может потребовать коррекции дозы. С учетом отсутствия возможности рутинного лабораторного мониторинга практическое следование последней рекомендации резко ограничено, поэтому таких сочетаний следует избегать [4,10]. Приведенные лекарственные взаимодействия соответствуют международным данным, публикуемым на сайте Университета Ливерпуля [16].

Заключение

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов показаны всем госпитализированным пациентам. Эти дозы должны быть эквивалентны эноксапарину 40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки. Между тем при наличии у пациента >8 баллов Каприни или морбидного ожирения (ИМТ>35) дозу следует увеличить до 60 мг 2 раза в сутки. Лечебные дозы НМГ рекомендуются пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз) при отсутствии противопоказаний. При наличии у пациента >8 баллов по шкале Каприни рекомендуется продленная до 6 нед антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара.

Пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз), которые получают лечебные дозы антикоагулянтов, рекомендуется выполнение ультразвукового ангиосканирования через 2-3 нед. При отсутствии признаков тромбоза антикоагуляцию рекомендуется завершить через 6 нед.

Изменения в системе гемостаза носят прогностический характер. Именно поэтому использование шкал, направленных на валидизацию риска ВТЭ-осложнений, является актуальным и перспективным методом прогнозирования риска у рассматриваемой категории пациентов. Учитывая результаты многолетних исследований, можно предположить, что валидизация риска по шкале Каприни у пациентов с COVID-19 является наиболее оправданной. В то же время данная проблема требует проведения дальнейшего всестороннего изучения.

Литература

1. Bikdeli B. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
2. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10224. – P. 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
3. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *New England Journal of Medicine*. – 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Камкин Е.Г. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019), Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020 [Kamkin E.G. et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 2019), Version 6 (04/28/2020). Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. In Russian]. URL: http://www.rdkb.med.cap.ru/UserFiles/main/sitemap/doc/2290dc80-f2c5-4cfd-ac5c-e81d87523d97/28042020_mr_covid-19_v6.pdf.
5. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. – 2020. – V. 323. – №. 11. – P. 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10229. – P. 1054-1062.
8. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – V. 18. – №. 4. – P. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
9. Lippi G., Favaloro E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – V. 120. – №. 05. – P. 876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
10. The COVID-19 SuB-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients ; April 17, 2020. URL: <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>
11. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2020 – V. 506. – P. 145-148.
12. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
13. World Health Organization et al. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/nCoV/Clinical/2020.2.
14. Kitchens C. S. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC) // *ASH Education Program Book*. – 2009. – V. 2009. – №. 1. – P. 240-246. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.240.
15. Klok F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis // *Thrombosis research*. – 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
16. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. University of Liverpool; 2020. URL: <https://covid19-druginteractions.org/>.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ SARS-COV-2 И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

В.И. Шмырев¹, С.М. Крыжановский^{1*}, Е.Г. Демьяновская^{1,2}, А.Д. Бриль³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1», Москва,

³ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF SARS-COV-2 AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES DURING THE PANDEMIA

V.I. Shmirev¹, S.M. Kryzhanovskiy^{1*}, E.G. Demianovskaia^{1,2}, A.D. Bril³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Clinical Hospital of Infectious Diseases No 1, Moscow, Russia,

³Sechenov University, Moscow, Russia

E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID–19), охватившая весь мир, привела к беспрецедентным организационным мероприятиям по контролю за распространением инфекции. Помимо карантинных мероприятий, активно идет поиск мишеней для терапевтического воздействия и прогнозирование ближайших и отдаленных последствий пандемии. Важными аспектами являются выбор правильной тактики и отслеживание развития ранних и отдаленных последствий неврологических осложнений COVID-19. В данной публикации авторы обобщают имеющиеся данные, приводят возможные проблемы, с которыми могут столкнуться неврологи после снижения активности пандемии. Анализ данных более ранних эпидемий коронавирусной инфекции показал, что вероятнее всего в отсроченном периоде неврологи столкнутся с когнитивными и психоэмоциональными расстройствами и другими патологиями. Течение имеющихся неврологических заболеваний может обостриться, в связи с чем в публикации приводятся основные рекомендации по тактике ведения отдельных пациентов, разработанной зарубежными и отечественными специалистами.

Ключевые слова: COVID–19, коронавирусная инфекция, пандемия, неврологические осложнения.

Abstract

The worldwide coronavirus pandemic (COVID-19) has led to unprecedented managerial measures to control the infection spreading. In addition to quarantine measures, there is an active search for targets of therapeutic interventions and prediction of immediate and long-term consequences of the pandemic. Important aspects are finding a correct strategy and tracking early and long-term neurological consequences of COVID-19. The authors summarize available data and define possible problems which neurologists may face after the pandemic goes away. Given the data of earlier epidemics of coronavirus infections, neurologists are most likely to meet cognitive and psychoemotional problems and others in the long-term period. The course of existing neurological diseases may be worsened, so the article presents basic recommendations, developed by foreign and Russian specialists, for the management of individual patients.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, pandemic, neurological complications.

Ссылка для цитирования: Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Демьяновская Е.Г., Бриль А.Д. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 28-35.

Вирусные заболевания представляют серьезную проблему для общественного здоровья [1]. Тенденция такова: население все чаще сталкивается с новыми эпидемиями, перерастающими в пандемии,

которые характеризуются мировым масштабом и наивысшим риском заражения. Последний раз пандемией была объявлена вспышка болезни, вызванной вирусом H1N1 («свиной грипп»). При этом за

последние десятилетия было зарегистрировано несколько вирусных эпидемий: в 2002- 2003 гг.- тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС-КоВ, англ.- «SARS-CoV»), в 2009 г. — вспышка «свиного гриппа», ставшая пандемией, в 2012 г. - ближневосточный респираторный синдром (БВРС – КоВ, англ.- «MERS –CoV»). Из перечисленных эпидемии ТОРС-КоВ, БВРС – КоВ были вызваны вирусами из семейства коронавирусов [2]. В настоящее время мы переживаем пандемию коронавирусной инфекции, названную COVID-19 (аббревиатура от «коронавирусная болезнь 2019 года»), родство с вирусом SARS-CoV позволило его идентифицировать так же, как SARS-CoV-2. Но, в отличие от ранее имевшихся вспышек, новый вирус характеризуется более высокой вирулентностью и патогенностью и быстрее распространяется на новых территориях, что и стало причиной объявления ВОЗ пандемии 28 февраля 2020 г. Неврологические проявления не являются лидирующими в клинической картине заболеваний, вызванных коронавирусами, и рассматриваются как осложнения их течения. Тем не менее появляются данные о возможных поражениях нервной системы и их роли в дыхательных расстройствах у пациентов [3].

Коронавирусы представляют собой большое семейство одноцепочечных РНК-вирусов, включающее до 40 подвидов, и могут быть выявлены у различных видов животных [3]. Полное понимание путей передачи на сегодня отсутствует, предполагается, что источниками заражения являются летучие мыши, и через животных — резервуаров вирус мог передаться человеку. Так, передачей через однокорбного верблюда была вызвана вспышка БВРС-КоВ, передачей через гималайскую пальмовую цветету - вспышка атипичной пневмонии. Механизмы передачи SARS-CoV-2 в настоящее время уточняются.

Клиническая картина заболеваний, вызванных коронавирусной инфекцией, также имеет сходные черты. Инфицирование клетки хозяина происходит посредством связывания спайк-протеина вируса и рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника (вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов). Спайк-протеины коронавирусов похожи, но не одинаковы, и показано, что сродство COVID-19 к рецептору АПФ2 в 10-20 раз выше, чем у возбудителя ТОРС. Между тем структурная и пространственная гомология спайк-белков у этих двух возбудителей обнаруживает сходство на 74% [16].

При SARS-CoV-2 превалируют поражения легких, но поражается и головной мозг. ЦНС вовлекается вследствие гематогенной диссеминации COVID-19 или ретроградного аксонального транспорта во время ранней или более поздней фазы инфекции. Измененное обоняние или гипосмию у пациентов с COVID-19 следует изучать на предмет сигнала вовлечения ЦНС. В головном мозге вирус поражает в первую очередь эндотелий капилляров, что приводит к повреждению нейронов без выраженных воспалительных явлений. И последующие разрывы мозговых капилляров и более крупных сосудов могут иметь фатальные последствия у пациентов с COVID-19 [16].

ТОРС и БВРС также несут риск неврологических осложнений. У пациентов с ТОРС на аутопсии выявляли отек головного мозга, вазодилатацию в менингеальной оболочке, при микроскопическом исследовании инфильтрацию моноцитами сосудистой стенки, ишемические изменения, демиелинизацию [8]. БВРС-КоВ является более нейроразвивным вирусом, у четверти пациентов отмечалась неадекватность, у 8.6% пациентов - судороги, были также зарегистрированы нарушения сознания, ишемический инсульт, синдром Гийена–Барре, периферические невропатии, некоторые из них были зарегистрированы после купирования дыхательных расстройств, спустя 2-3 нед. [9,10]. Проведенный опрос 102 пациентов, перенесших ТОРС (9.8% пациентам проводились интенсивные мероприятия, 2.9.% - механическая вентиляция легких) выявил, что жалобы неврологического и психического характера были распространены как в острой фазе, так и в фазах реконвалесценции. Большинство распространенных жалоб, таких как плохая концентрация внимания (у 38.2% пациентов), нарушение памяти (у 41.2%), бессонница и психическое напряжение, были связаны с тревогой и депрессией. В фазе реконвалесценции было отмечено снижение частоты выявляемости симптомов, за исключением плохой памяти, которая сохранялась на высоком уровне - 43%. Среди пациентов в фазе выздоровления наблюдалась более высокая степень оптимизма [11]. Принимая это во внимание, вероятнее всего после окончания пандемии COVID-19, неврологи могут столкнуться с подобными когнитивными нарушениями различной степени выраженности, а также психоэмоциональные расстройства у пациентов, перенесших вирусную инфекцию.

Имеются доказательства наличия вирусных белков или генетического материала в нервной ткани [8,12]. Исследования L. Мао, и соавт. показали, что у 36.4% пациентов с COVID-19 инфекцией имелись неврологические симптомы: голов-

ная боль, нарушения сознания, парестезии. Авторы описали 214 пациентов с подтвержденной коронавирусной пневмонией, которые находились в Объединенном госпитале Хуачжунского университета науки и технологии с 16 января до 19 февраля 2020 г. Средний возраст пациентов составлял порядка 53 лет, большая часть из них были женщинами. Согласно диагностическим критериям, у 88 (41.1%) пациентов течение инфекционного заболевания было расценено как тяжелое, а 126 (58.9%) - нетяжелое. Пациенты с тяжелой инфекцией были значительно старше (58.2 ± 15 лет против 48.9 ± 14.7 года; $p < 0.001$) и чаще имели другие основные нарушения (42 [47.7%] против 41 [32.5%], $p < 0.05$), особенно артериальную гипертензия (32 [36.4%] против 19 [15.1%], $p < 0.001$), а также имелись менее типичные симптомы, такие как лихорадка (40 [45.5%] против 92 [73%], $p < 0,001$) и сухой кашель (30 [34.1%] против 77 [61.1%], $p < 0,001$). У более тяжелых пациентов чаще регистрировались неврологические симптомы, проявляющиеся в виде цереброваскулярных осложнений (у 5.7% пациентов), нарушения сознания были у 13 (14.8%) пациентов и поражения скелетной мускулатуры - у 17 (19.3%) пациентов. [13]. Неврологические симптомы были разделены на три основные группы: свидетельствующие о поражении ЦНС, ПНС и мышечные симптомы. Инсульт был осложнением COVID-19 инфекции у 6 пациентов в среднем через 10 дней после появления симптомов. Были зарегистрированы 4 пациента с ишемическим инсультом и 1 с кровоизлиянием в мозг (и подтверждены с помощью КТ головного мозга), у всех заболевание завершилось летальным исходом по причине дыхательной недостаточности. Механизмы инсульта могут быть различными: гиперкоагуляция критических состояний, кардиоэмболия вследствие поражения сердечно-сосудистой системы и др. Поражение мышц определялось при наличии у пациента миалгий и повышенного уровня КФК в сыворотке крови выше 200 Ед/л. На аутопсии выявить возбудителя в мышечной ткани не удалось, следовательно, мышечная патология при инфекции COVID-19 требует тщательной дифференциальной диагностики между воспалительной миопатией и проявлением в рамках синдрома полиорганной недостаточности и диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляции.

В марте 2020 г. был зарегистрирован первый случай острого некротизирующего энцефалита, вызванного SARS-CoV-2 [14]. У пациентки старше 50 лет наблюдались атаксия, изменение поведения и сознания. На КТ (рис. 1) и на МРТ (рис. 2) было выявлено симметричное поражение таламусов, на МРТ также обнаружили поражение медиальных

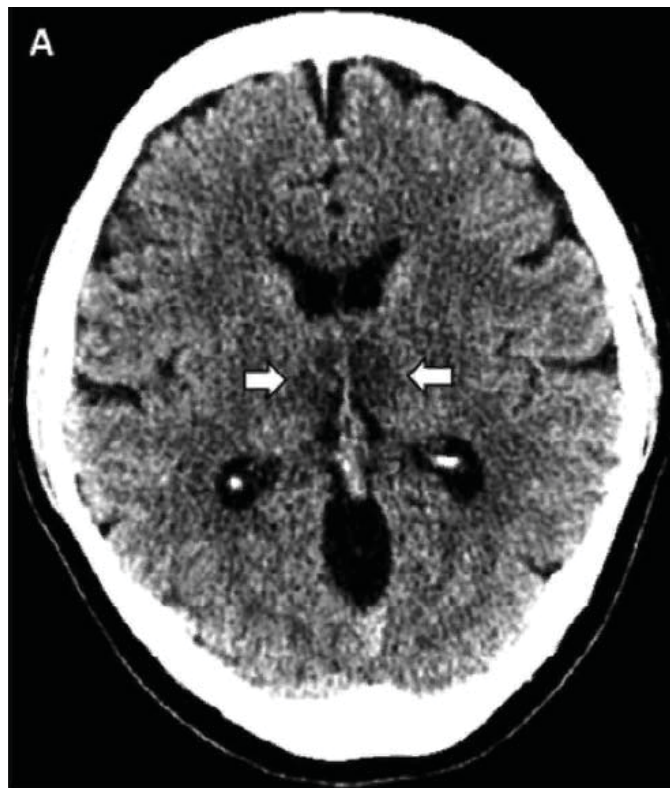


Рис. 1. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. КТ головного мозга. Стрелками показано очаговое поражение в проекции таламусов [14].

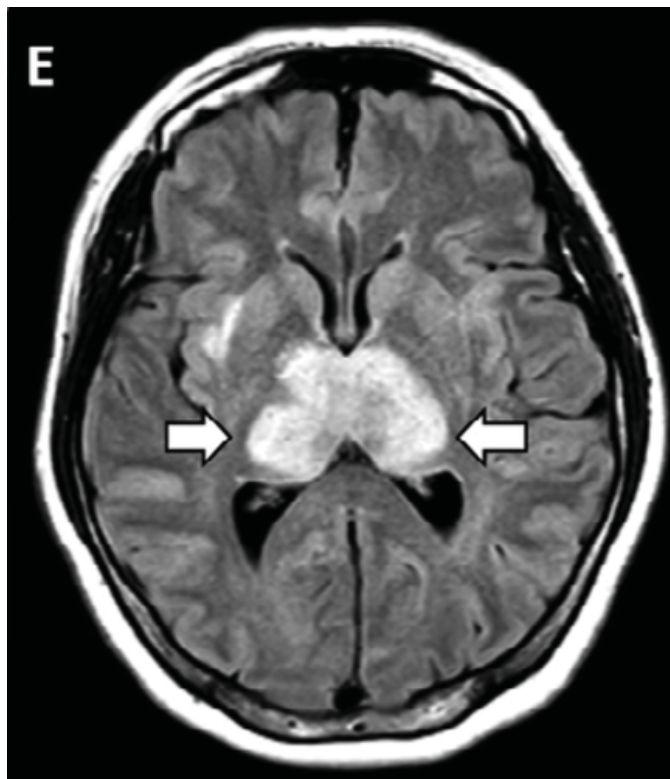


Рис. 2. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Симметричные сливные гиперинтенсивные очаги в таламусах (МРТ, режим T2 FLAIR) [14].

отделов височных долей (рис. 3). При введении контрастного вещества наблюдалось его кольцевидное накопление (рис. 4), что свидетельствует о

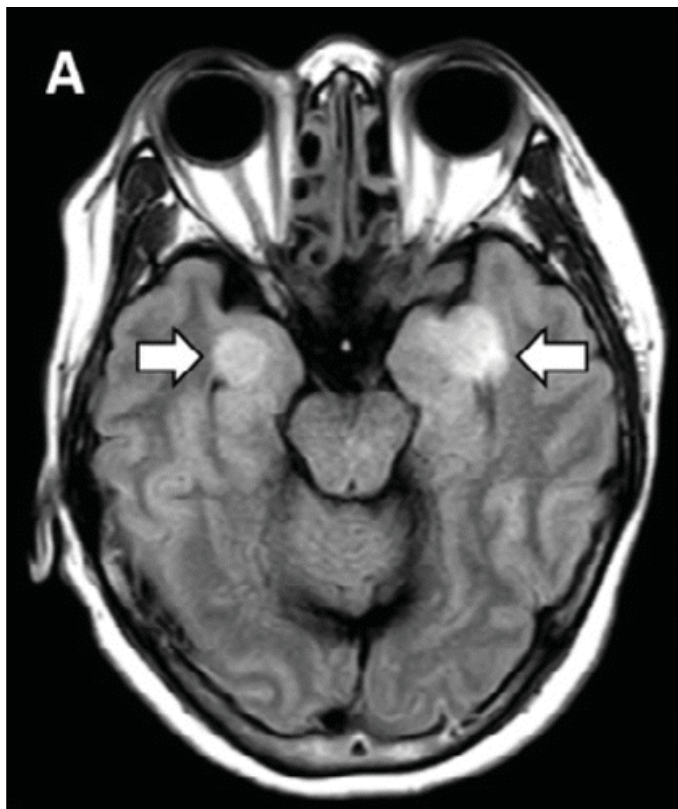


Рис. 3. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Симметричные очаги в височных отделах (MPT, режим T2 FLAIR) [14].

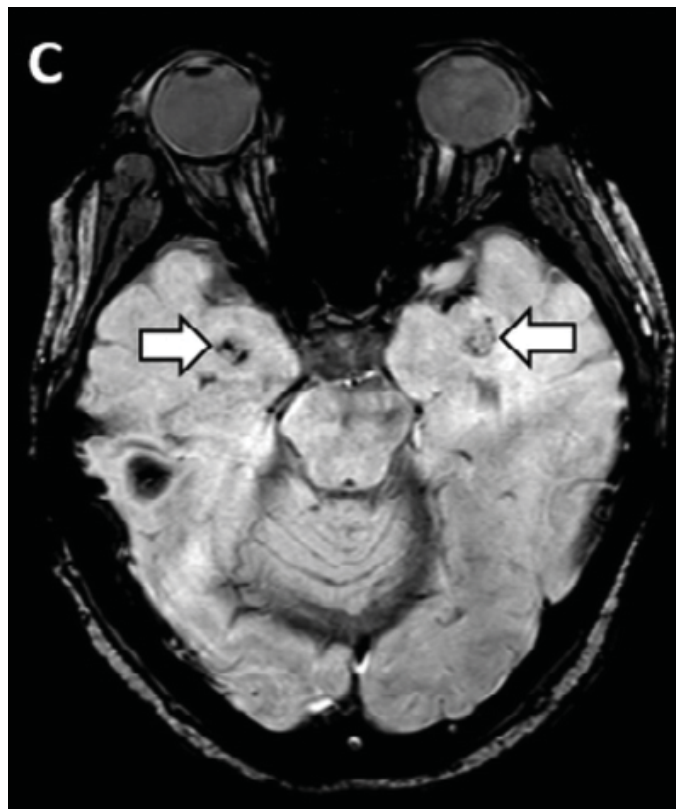


Рис. 5. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Геморрагический компонент (SWI) [14].

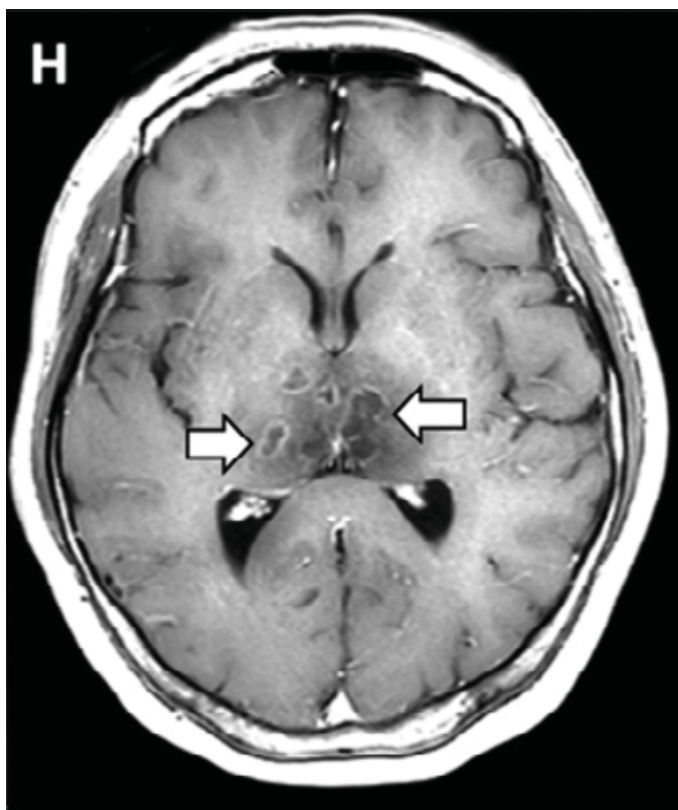


Рис. 4. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Перифокальное накопление парамагнетика в пост-контрастной фазе [14].

несостоятельности гематоэнцефалического барьера в участках поражения мозговой ткани. Причем,

в этих же зонах обнаруживались петехиальные кровоизлияния в паренхиму головного мозга (рис. 5).

Таким образом, неврологические проявления, а также некоторые особенности течения заболевания COVID – 19, такие как появление одышки, в среднем на 5-й день, необходимость проведения реанимационных мероприятий на 10-й день, не позволяют исключить участие вируса в поражении нервной системы и соответственно в развитии дыхательной недостаточности [3].

Проведенные исследования показывают, что коронавирусы - это респираторные вирусы, которые проявляют нейротропные способности, позволяющие им оставаться в латентном состоянии и избегать иммунного ответа, а также приводить к неврологическим осложнениям. Задолго до текущей пандемии изоляты коронавируса выделяли из головного мозга пациентов, болевших рассеянным склерозом. Некоторые авторы считают коронавирусы оппортунистами ЦНС, тропными в большей степени к глиальным структурам и играющими определенную роль в развитии менингоэнцефалитов, эпилептиформных расстройств, хронической головной боли, когнитивных и поведенческих расстройств. В патогенезе неврологических нарушений можно выделить несколько потенциальных механизмов: прямое вирус-индуцированное поражение нервной ткани, гипоксия, параинфекцион-

ные иммуноопосредованные механизмы и нарушения со стороны других органов и систем, вызванные активацией системного воспаления [15,16].

Некоторые особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии SARS-CoV-2

Неврологические заболевания в период пандемии SARS-CoV-2 сохранили свою актуальность. На момент написания статьи авторам не известно о наличии разработанных унифицированных рекомендаций по работе с неврологическими больными во время пандемии. Вероятно, в сложившейся ситуации целесообразно строго следовать отечественным рекомендациям, но также критически анализировать немногочисленные рекомендации отдельных объединений экспертов в области неврологии во всем мире, рассматривая их в контексте возможности применения в отечественной практике.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Международное медицинское сообщество сходится во мнении, что даже в период пандемического распространения SARS-CoV-2 - инфекции, вызванной COVID-19, спровоцировавшей чрезвычайную нагрузку на систему здравоохранения, объем медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) следует максимально сохранить на «допандемическом» уровне. При этом нужно понимать, что в условиях пандемии полное соблюдение стандартов времени и объема помощи становится отдельной целью, требующей дополнительных усилий со стороны медицинских работников, а не непременно ожидаемым фактом, как ранее.

Согласно уже действующему Приказу МЗ РФ №928н от 2012 г., пациенты с ОНМК должны получать специализированную медицинскую помощь в полном объеме, в соответствии с действующими стандартами и протоколами. Это распространяется и на ОНМК в сочетании с SARS-CoV-2. Должно соблюдаться правило «терапевтического окна», тромболитическая терапия и тромбэкстракция должны проводиться по показаниям всем пациентам, независимо от подозрения на наличие COVID-19. При этом следует учитывать тяжесть вирусной инфекции и спектр принимаемых противовирусных и антибактериальных препаратов. Маршрутизация пациентов с признаками ОНМК (остро возникшей острой очаговой и/или общей мозговой симптоматикой) проводится дифференцированно:

- Пациенты с установленными факторами риска инсульта и без признаков респираторного за-

болевания, без контактов с заболевшими и выездов в эндемичные регионы в течение 14 дней относятся к категории «А» и помещаются в центры ОНМК - медицинские организации, имеющие в своем составе неврологические отделения для больных с ОНМК (первичные сосудистые отделения или региональные сосудистые центры).

- Пациенты на фоне известных факторов риска ОНМК и наличием в анамнезе контактов с больными COVID-19 и/или посещения в течение предшествовавших 14 сут стран, в которых зарегистрированы случаи заболевания COVID-19, однако не имеющие признаков актуального острого респираторного заболевания, относятся к категории «Б» и транспортируются в медицинские организации, отделения или блоки палат, перепрофилированные (организованные) для наблюдения за пациентами с вероятным инфицированием COVID-19. Данные организации располагают отделением или блоком реанимации и интенсивной терапии и кабинетом компьютерной томографии, работающим в режиме 7/24.
- Пациенты на фоне известных факторов риска ОНМК, имеющие любые признаки (клинические и/или лабораторно-инструментальные) актуального острого респираторного заболевания, относятся к категории «В» и помещаются в «центры COVID-19» - медицинские организации, отделения или блоки палат, являющиеся или перепрофилированные в стационары для лечения инфекционных больных. В них также имеются ОРИТ (БИТР) и кабинет компьютерной томографии с круглосуточным режимом работы.

Следует учитывать, что у пациентов с ОНМК инфекция SARS-CoV-2 может иметь бессимптомное течение или же признаки заболевания могут развиваться после поступления и лечения от инсульта. Подъем температуры у пациентов с инсультом может произойти из-за других осложнений инсульта, таких как аспирационная пневмония и инфекция мочевых путей, а также иметь центральное происхождение, и в таких случаях быстрая оценка на наличие COVID-19 вносит существенный вклад в диагностику. Известно, что смертность, потребность в интубации и нейрохирургической интвенции среди пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями выше по сравнению с пациентами с ишемическим инсультом. В условиях пандемии все медицинские манипуляции должны соответствовать самым современным требованиям безопасности для предупреждения заражения COVID-19 [17-19].

Плановое лечение и диагностика неврологических заболеваний

Пациентам следует рекомендовать по возможности воздержаться от посещения медицинских учреждений на весь период пандемии SARS-CoV-2, тщательно оценивая оправданность риска и возможную пользу визита. Начатое ранее обследование целесообразно продолжить лишь в случаях критической необходимости. Всем пациентам нужно рекомендовать продолжать ранее назначенную терапию и придерживаться утвержденного ранее курса лечения. Врачебные консультации необходимо перевести в телемедицинский формат, а при полном отсутствии такой возможности – сократить объем очных визитов до минимума. Назначенную ранее гипотензивную терапию, в том числе ингибиторами АПФ, следует продолжить в прежнем объеме, без прекращения и «лекарственных каникул».

COVID-19 и рассеянный склероз

Эксперты ведущих рабочих групп по рассеянному склерозу (РС) (Международная федерация рассеянного склероза, Британская ассоциация неврологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и др.) считают, что пациентов с РС следует – пока негласно – причислить к категории повышенного риска по тяжелому течению и развитию осложнений новой коронавирусной инфекции. Из этого следует, что пациенты с РС и люди, осуществляющие уход за ними, должны строго придерживаться актуальных рекомендаций по снижению вероятности заражения COVID-19. При этом на сегодняшний день отсутствуют данные, что COVID-19 влияет на течение РС.

При первичном назначении в период пандемии препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза рекомендует учитывать течение заболевания и риск инфицирования COVID-19 на момент инициации лечения. В качестве препарата выбора следует рассматривать тот, который в меньшей степени дает иммуносупрессивный эффект (в частности, натализумаб). Терифлуномид и диметилфумарат могут вызывать лейкопению и/или лимфопению; окрелизумаб, алемтузумаб или кладрибин связаны с повышенным риском вирусных инфекций. Прекращение ранее начатой терапии любыми ПИТРС не рекомендовано. При проведении консультаций пациентов необходимо предпочесть очному приему телемедицинские технологии, и при отсутствии такой возможности частоту консультаций следует сократить.

При профилактике и купировании лихорадочного синдрома, сопутствующего приему некоторых ПИТРС, необходимо заменить ранее рекомендованный ибупрофен на парацетамол. Данная рекомендация связана с тем, что прием НПВС может увеличивать риск параинфекционных поражений ЦНС [20-22].

COVID-19 и эпилепсия

По мнению экспертов Руководящего комитета Европейской референсной сети по изучению генерализованных и редких видов эпилепсии, а также Международной лиги по борьбе с эпилепсией, в настоящее время нет данных в пользу того, что COVID-19 способствует учащению приступов или утяжеляет течение эпилепсии. Также нет данных, что возбудитель SARS-CoV-2 провоцирует судорожные приступы, за исключением судорожного синдрома, развивающегося при параинфекционных поражениях ЦНС, таких как острая некротизирующая энцефалопатия.

Эпилепсия на момент написания данного материала не включена в список заболеваний и состояний повышенного риска по тяжелому течению и развитию осложнений SARS-CoV-2. Однако, если у пациента одновременно имеются такие заболевания или состояния (бронхиальная астма, тяжелые заболевания сердца, сахарный диабет, избыточная масса тела и др.), то следует учитывать их наличие.

Прерывание или прекращение приема противосудорожных препаратов (ПЭП) в период пандемии инфекции COVID-19 категорически не показано. Строжайше рекомендовано соблюдать ранее назначенную схему приема ПЭП. Во избежание пропуска приема препаратов можно рекомендовать пациентам вести дневник приема ПЭП и регулярно присылать его врачу для контроля. Создавать дома избыточный запас ПЭП не требуется, однако не следует обращаться за получением ПЭП в последний день, создавая риск «домашней дефектуры».

Также нужно рекомендовать пациентам соблюдать немедикаментозные меры по профилактике приступов: избегать стресса, депривации сна, приема алкоголя и т.п. Если во время соблюдения режима самоизоляции у пациента меняется картина приступа либо наблюдается учащение судорожных эпизодов, то ему следует обратиться за консультацией с использованием телемедицинских технологий. При развитии в домашней обстановке затяжного приступа допускается принятие самостоятельного решения о более раннем приеме ПЭП, чем это было в обычных условиях [23,24].

COVID-19 и нервно-мышечные заболевания

Международное сообщество по нервно-мышечным заболеваниям составило перечень заболеваний, которые относят к факторам высокого и очень высокого риска тяжелого течения инфекции, вызванной COVID-19:

- слабость мышц передней грудной стенки и диафрагмы, приводящая к снижению дыхательных объемов <60%, особенно у пациентов с кифосколиозом;
- слабость орофарингеальной мускулатуры;
- риск декомпенсации основного заболевания;
- риск развития рабдомиолиза;
- прием кортикостероидов или иммуносупрессоров.

Позиция Сообщества такова, что ранее начатую терапию категорически не рекомендуется прекращать. При многих нервно-мышечных заболеваниях она носит жизненно важный характер, поэтому пациенту следует убедиться, что он обеспечен лекарственными препаратами на весь период изоляции (т. е. хотя бы на месяц вперед). Терапия, которую получают в условиях стационаров, по возможности должна быть продолжена, включая введения препаратов в рамках клинических исследований. В случаях, когда внутривенные введения могут быть заменены на подкожные и проводиться в домашних условиях, следует произвести такую замену.

Некоторые лекарственные препараты, применяющиеся для лечения SARS-CoV-2, могут значительно ухудшать нейромышечную функцию. Так, хлорохин и азитромицин небезопасны при миастении и мышечной дистрофии Дюшенна, особенно в комбинации. Риски нужно учитывать и при назначении экспериментальной терапии. При любых миопатиях с вовлечением сердечной мышцы имеется риск развития аритмии и синдрома удлиненного интервала QT [25].

Заключение

Беспрецедентные усилия по борьбе с пандемией, вызванной инфекцией COVID-19, осложняются инновационной природой возбудителя, наличием у него уникальных и группоспецифических особенностей, влияющих на течение заболевания. В настоящее время терапевтические стратегии носят исследовательский характер и подбираются поисковым методом. Неврологические осложнения COVID-19 активно изучаются и анализируются. Интеграция мирового медицинского сообщества позволит оптимизировать лечебную тактику и скорректировать ее в соответствии с конкретной клинической ситуацией в режиме реального времени (real time). Вероятно, текущая пандемия COVID-19 будет иметь серьезные последствия

в контексте непосредственных и отдаленных неврологических осложнений. Эти последствия могут стать дополнительным вызовом для неврологических служб здравоохранения стран всего мира.

Литература

1. Cascella M. et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) // StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing. 2020.
2. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). WHO; 2019. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
3. Li Y. C., Bai W. Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *Journal of medical virology*. – 2020. doi: 10.1002/jmv.25728.
4. Sørensen M. D. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Development of Diagnostics and Antivirals // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – V. 1067. – №. 1. – P. 500-505. doi: 10.1196/annals.1354.072.
5. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis // *Nature reviews microbiology*. – 2009. – V. 7. – №. 6. – P. 439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147.
6. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Du Y. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
8. Zhang Q. L. et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus RNA in autopsy tissues with in situ hybridization // *Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA*. – 2003. – V. 23. – №. 11. – P. 1125-1127. doi: 10.1309/COED-U0RA-QB7X-BHCE.
9. Saad M. et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – V. 29. – P. 301-306. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
10. Kim J. E. et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome // *Journal of Clinical Neurology*. – 2017. – V. 13. – №. 3. – P. 227-233. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
11. Sheng B. et al. The effects of disease severity use of corticosteroids and social factors on neuropsychiatric complaints in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients at acute and convalescent phases // *European psychiatry*. – 2005. – V. 20. – №. 3. – P. 236-242. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.06.023.
12. Bohmwald K. et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
13. Mao L. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // *JAMA Neurol*. – 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
14. Xiang P. et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis // *ChinaXiv*. – 2020. – V. 202003. – P. 00015.
15. Wu Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
16. Baig A. M. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS chemical neuroscience*. – 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
17. Мартынов М. Ю. и др. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1. 06.04.2020 г // *Rosminzdrav.ru*. М., 2020. [Martynov M. Yu. et

- al. Management of patients with acute cerebrovascular accident in the context of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 1. 04/06/2020, the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2020. In Russian]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/629/original/Временные_МП_COVID-19_03.03.2020_%28версия_3%29_6-6.pdf?1583255386.
18. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership // *Stroke*. — 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
19. Барбараш О. Л. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия). [Barbarash O. L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases (BSC) in the context of the COVID-19 pandemic (short version). In Russian].
20. Global COVID-19 advice for people with MS. MS International Federation; 2020. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>
21. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Version 3, 22 March 2020. The ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups; 2020. URL: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf.
22. Poyiadji N. et al. COVID-19—associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology*. — 2020. — P. 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
23. COVID-19. General advice for persons with epilepsy. March 30, 2020. ERN epicare steering committee; 2020. URL: https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-and-Epilepsy_ERN-EpiCARE_Recommendations_ENGLISH.pdf.
24. Wiebe S. Letter from the president. March 24, 2020. International league against epilepsy; 2020. URL: <https://www.ilae.org/files/dmfile/COVID-Letter-from-the-presidentMar-2020.pdf>.
25. Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice. World Muscle Society position and advice; 2020. URL: <https://www.worldmusclesociety.org/files/COVID19/2020-04-02/2020-04-02-WMS-Covid-19-advice.pdf>.

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (Обзор литературы)

Л.С. Круглова*, Н.О. Переверзина, Е.А. Шатохина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

ISSUES OF GENE-ENGINEERING PREPARATIONS APPLIED IN NEW CORONAVIRAL INFECTION COVID-19 (A literature review)

L.S. Kruglova*, N.O. Pereverzina, E.A. Shatokhina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: kruglovals@mail.ru

Аннотация

В условиях пандемии актуальным является ряд вопросов, касающихся применения генно-инженерной терапии: во-первых – это тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями, которые получают или являются кандидатами на ГИБТ, во-вторых – это данные о синдроме цитокинового шторма, наблюдаемом у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции COVID-19, и целесообразности применения у них ГИБТ.

Ключевые слова: генно-инженерная терапия, новая коронавирусная инфекция COVID-19, синдром цитокинового шторма, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-18, ИФН.

Abstract

Under the pandemic outbreak, issues of gene-engineering biotherapy (GEBT) are relevant: first, it is a tactics of treating patients with chronic diseases who are subject to or are candidates to gene-engineering biotherapy; second, it is data on a cytokine storm syndrome, which is observed in COVID-19 patients, and reasonability of GEBT application in such patients.

Key words: biologic therapy, novel coronavirus COVID-19, cytokine storm syndrome, IL-6, TNF, IL-1, IL-18, IFN.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Шатохина Е.А. Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 36-42.

В настоящее время в мире возникла пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляющая серьезную угрозу здоровью и жизни людей [1]. В условиях пандемии актуальным является ряд вопросов, касающихся применения генно-инженерной терапии (ГИБТ): во-первых – это тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями, которые получают или являются кандидатами на ГИБТ, во-вторых – это данные о синдроме цитокинового шторма (СЦШ), наблюдаемом у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции COVID-19, и целесообразности применения у них ГИБТ.

Применение генно-инженерных препаратов в условиях инфекции COVID-19 у больных псориазом

На сегодняшний день накоплен опыт и проанализированы данные по применению ГИБТ у па-

циентов с хроническими заболеваниями, в частности в дерматологии при псориазе, что отражено в национальных клинических рекомендациях [2-4]. Генно-инженерные препараты назначаются пациентам с тяжелыми, порой жизнеугрожающими состояниями, поэтому прерывание курса может привести к более серьезным последствиям, например, обострению и неблагоприятным исходам основного заболевания, в отсроченный период – к потере эффективности ГИБТ, в том числе из-за образования нейтрализующих антител. Независимость от нозологии позиция ведущих мировых и отечественных специалистов сводится к тому, что данный вид терапии не вызывает повышенный риск развития COVID-19 и лечение пациентов, уже получающих ГИБТ, должно быть продолжено [1-8]. В отношении инициации терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции препарата-

ми ГИБТ необходимо принятие взвешена на основе оценки соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Обобщенные данные по применению препаратов ГИБТ у пациентов с псориазом представлены в таблице. Эти данные можно экстраполировать и на другие клинические ситуации, когда пациенты находятся на иммуносупрессивной терапии.

Наиболее подробные рекомендации, основанные на анализе регистра больных псориазом PsoBest, опубликованы в Германии [2]. Эксперты пришли к выводу, что нет никакого дополнительного риска вирусных инфекций у пациентов с псориазом, получающих долгосрочную иммуносупрессивную терапию следующими классами препаратов: блокаторами ИЛ-17, блокаторам ИЛ-23, блокатором ИЛ-12/23, сложными эфирами фумаровой кислоты (данный препарат не зарегистрирован в России для лечения псориаза), апремиластом и метотрексатом. В периоды предыдущих эпизодов эпидемического распространения вирусных заболеваний не было значительного повышения риска

осложнений у пациентов, получавших терапию системными препаратами по поводу псориаза с учетом предпринятых дополнительных защитных мер в этой группе лиц (соблюдение правил социального поведения). Для ГИБТ блокаторами ФНО наблюдается слегка повышенный риск (особенно для инфликсимаба). Также следует помнить, что на фоне применения блокаторов ФНО возможно отсутствие лихорадки, что может затруднить раннюю диагностику инфекции COVID-19. Убедительных данных о длительном применении циклоспорина в условиях пандемии COVID-19 пока нет. Эксперты не исключают возможности инициации терапии у новых пациентов при наличии показаний, на основании оценки риска/пользы, подписанного информированного согласия и подробного информирования пациента. Однако следует соблюдать особую осторожность при проведении системной терапии псориаза при наличии рисков тяжелого течения: пожилой возраст; сахарный диабет II типа и хроническая обструктивная болезнь легких, так как данные группы пациентов продемонстрировали большую восприимчивость к COVID-19

Таблица

Рекомендации по тактике ведения пациентов с псориазом, получающих ГИБТ [1-8]

Рекомендация	Комментарии
Не рекомендуется прерывать терапию ГИБП	На настоящее время не выявлено дополнительных рисков развития вирусных инфекций у пациентов, получающих терапию анти-IL-17, анти-IL-23 и анти-IL-12/23 ГИБП, апремиластом и метотрексатом Для TNF-блокаторов возможен слегка повышенный риск, особенно для инфликсимаба Для лечения циклоспорином пока нет убедительных данных
Рекомендуется проводить мониторинг оценки риска и пользы терапии ГИБП у пациентов с рисками тяжелого течения COVID-19	1. Возраст пациента (группа риска - 60 лет и старше) 2. Наличие серьезных сопутствующих заболеваний, повышающих риск более тяжелого течения COVID-19 в случае его возникновения (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования) 3. Каждый пациент должен оцениваться индивидуально, исходя из особенностей заболевания, профиля сопутствующих заболеваний и предпочтений самого пациента
При наличии показаний больным среднетяжелым и тяжелым псориазом назначается системная терапия	Возможно начало нового системного лечения с помощью иммуносупрессивных препаратов, которое должно основываться на информированном согласии, оценке риска и пользы, с учетом индивидуальных рисков развития инфекции Для инициации не целесообразно назначать ГИБП из группы анти-TNF-блокаторов или циклоспорин новым пациентам с псориазом. На фоне терапии анти-TNF препаратами может отсутствовать лихорадка, что может затруднить раннюю диагностику COVID-19.
При диагностике COVID-19 или в случаях клинического подозрения на инфекцию COVID-19	Применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе ГИБП, должно быть отложено длительностью в зависимости от конкретной клинической ситуации с пациентом Рекомендовано прерывание терапии ГИБП до выздоровления от инфекции COVID-19 (как и при возникновении любого острого инфекционного заболевания)
Лечение больных псориазом, ПсА с диагностированным COVID-19	Пациентам с псориазом, ПсА лечение инфекции COVID-19 проводится в соответствии с существующими рекомендациями
Обязательное информирование пациентов	Все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны быть проинформированы о мерах по индивидуальной профилактике распространения COVID-19

[2]. Среди других факторов, которые могут неблагоприятно влиять на течение COVID-19, можно отметить сердечно-сосудистые заболевания, в том числе тяжелую артериальную гипертензию, заболевания печени, почек, нарушения со стороны дыхательной системы, онкологические заболевания, которые часто наблюдаются у больных псориазом [5,7].

Синдром цитокинового шторма при инфекции COVID-19 и применение препаратов ГИБТ

Имеющиеся данные о новой коронавирусной инфекции свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелыми формами наблюдается аномальное истощение Т-лимфоцитов, которые играют решающую роль в иммунном ответе. Кроме того, считают, что SARS-CoV-2 не атакует Т-клетки напрямую, а, вероятнее всего, запускает выброс цитокинов, которые затем приводят к истощению иммунной системы и неконтролируемому воспалению в организме. Данное явление называется синдромом цитокинового шторма (СЦШ) [9].

Эксперименты на клетках *in vitro* показывают, что отсроченное высвобождение цитокинов и хемокинов происходит в респираторных эпителиальных клетках, дендритных клетках (ДК) и макрофагах (МФ) на ранней стадии инфекции SARS-CoV. Позднее клетки секретируют низкие уровни интерферонов (ИФН) и высокие уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО) и хемокинов (С-С мотивный хемокиновый лиганд (CCL-2, CCL-3 и CCL-5) [10]. Быстрая репликация SARS-CoV способствует замедленному высвобождению ИФН- α/β , что сопровождается повышением уровня моноклеарных МФ. Данные воспалительные клетки получают активирующие сигналы через рецепторы ИФН- α/β на своей поверхности и продуцируют больше хемоаттрактантов моноцитов, таких как CCL2, CCL7 и CCL12, что приводит к дальнейшему накоплению моноклеарных макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины ФНО, ИЛ-6, ИЛ1- β и синтазу оксида азота (NO), тем самым усугубляя тяжесть течения заболевания [11].

Высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-7, GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), MIP1- α (macrophage inflammatory protein 1- α), ИФН- γ , IP10 (interferon- γ , inducible protein 10) и MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein 1) также коррелировали с тяжестью заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и у пациентов с вероятностью попадания в отделение интенсивной терапии [12].

В статье Yang и соавт. сообщается и о повышенных уровнях ИЛ-18, HGF (hepatocyte growth

factor), MCP-3 (monocyte chemotactic protein-3), MIG (monokine induced gamma interferon), СТАКК (cutaneous T-cell-attracting chemokine) у пациентов с COVID-19 [13]. Высокие уровни экспрессии ИЛ-1 β , ИФН- γ , IP-10 и MCP-1 могут активировать клеточный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) [12]. Однако, в отличие от пациентов с SARS, у пациентов с COVID-19 также имеются повышенные уровни секретируемых клетками Th2 цитокинов (таких, как ИЛ-4 и ИЛ-10), которые ингибируют воспалительный ответ. Уровни рецептора ИЛ-2 и цитокина ИЛ-6 в сыворотке у пациентов с COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания [14,15].

Антагонисты ИЛ-6

Уровень ИЛ-6 в сыворотке тяжело больных пациентов с COVID-19 значительно повышен. На сегодняшний день доступно несколько препаратов, включая ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторы непосредственно ИЛ-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб) [16].

Клинические исследования в Китае показали, что тоцилизумаб эффективен при лечении тяжело больных пациентов с обширными двусторонними поражениями легких, у которых повышен уровень ИЛ-6. Первая доза была 4-8 мг/кг. Рекомендуемая дозировка составляла 400 мг с 0.9% физиологическим раствором, разведенным до 100 мл. Время инфузии составляло более 1 ч. Для пациентов с низкой эффективностью первой дозы, можно дополнительно применить препарат через 12 ч (в аналогичной дозе) [17]. Хи и соавт. сообщили о результатах терапии тоцилизумабом 21 пациента с тяжелым COVID-19 [18]. Однако контрольной группы не было. Это исследование продемонстрировало снижение потребности в кислороде (75%), разрешение очагов на компьютерной томограмме (90.5%) и клиническое улучшение (100%). О побочных эффектах или смертельных исходах не сообщалось. Чтобы оценить результаты потенциальной контрольной группы, которой не вводили тоцилизумаб, Хи и соавт. ссылались на результаты предыдущего исследования. Roumier и соавт. сообщили, что тоцилизумаб значительно снижал потребность в искусственной вентиляции легких и риск последующей госпитализации [19].

Одним из важнейших вопросов, на который необходимо ответить, - это оптимальные сроки введения анти-ИЛ-6. Если ввести слишком рано, лекарства могут отрицательно повлиять на клиренс вируса. Если слишком поздно, лекарства могут быть недостаточно эффективными. Идеальное

время должно быть оценено в клинических испытаниях. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний для оценки безопасности и эффективности ингибиторов ИЛ-6 с использованием различных протоколов (идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT04332913, NCT04322773, NCT04317092, JNCT04320615, NCT04306705, NCT04324073, NCT04315298, NCT04315480, NCT04321993, NCT04335071, NCT04348500, NCT04329650, NCT04330638, NCT04345289, NCT04327188, NCT0432343418). В Китае тоцилизумаб также оценивается в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (идентификаторы: ChiCTR2000029765, ChiCTR2000030796, ChiCTR2000030442, ChiCTR2000030894).

Следует отметить, что с марта 2020 г. тоцилизумаб официально включен в программу лечения больных COVID-19 Национальной комиссией здравоохранения Китая: «Тоцилизумаб можно применять у пациентов с обширной двусторонней пневмонией легких или у пациентов в тяжелом или критическом состоянии, у которых обнаружены повышенные уровни ИЛ-6».

Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) опубликовало рекомендации, в которых указывается, что тоцилизумаб следует использовать только в контексте клинического исследования, поскольку недостаточно научных данных по данному препарату [20].

Блокаторы ФНО

ФНО является одним из ключевых воспалительных факторов, которые вызывают цитокиновый шторм. Соответственно данный цитокин является еще одной мишенью в лечении СЦШ. Поскольку ингибиторы ФНО давно используются в медицинской практике, некоторые ученые утверждают, что имеется достаточно доказательств целесообразности использования блокаторов ФНО при COVID-19 [21].

Метаанализ показал, что терапия блокаторами ФНО значительно улучшила выживаемость у пациентов с сепсисом [22]. В доклинических исследованиях установлено, что ФНО играет важную роль в остром повреждении легких и уменьшает Т-клеточный ответ у мышей, зараженных SARS-CoV. Нейтрализация активности непосредственно ФНО или его рецептора обеспечивает защиту от SARS-CoV и приводит к снижению смертности [23]. Другие исследователи также приводят доводы в пользу использования блокаторов ФНО, так как они способствуют уменьшению количества лейкоцитов в воспаленных тканях, а также снижают количество молекул адгезии и хемокинов [24].

Предполагается, что инициация терапии ингибиторами ФНО наиболее целесообразна у пациентов со средней степенью тяжести заболевания в ранние сроки после их поступления в больницу [21]. На сегодняшний день зарегистрировано только одно РКИ, оценивающее адалимумаб в лечении COVID-19 (ChiCTR2000030089). Однако пока блокаторы ФНО все еще не были предложены в качестве препаратов терапии пациентов с COVID-19.

Антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-18

Во время цитокинового шторма тремя наиболее важными цитокинами в семействе ИЛ-1 являются ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ИЛ-33. Наибольшее количество исследований сейчас сосредоточено на возможном ингибировании ИЛ-1 β , повышение которого наблюдается в периферической крови пациентов с COVID-19 пневмонией [12,25]. Данный факт заинтересовал ученых, поскольку ИЛ-1 имеет короткий период полураспада в сыворотке и редко выделяется в периферической крови. Эти данные свидетельствуют о высоком уровне продукции ИЛ-1 β , что подтверждается сообщениями, указывающими на активацию генов ИЛ-1 β и ИЛ-1R1 [12,25].

Анакинра, антагонист ИЛ-1, может быть использована для лечения цитокинового шторма, вызванного коронавирусной инфекцией. Данный препарат значительно улучшал 28-дневную выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом [26]. В настоящее время продолжаются клинические испытания эффективности использования анакинры при COVID-19 (NCT04330638, NCT04341584, NCT04339712, NCT04324021). Канакинумаб – моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-1 β , также изучается в клиническом исследовании (NCT04348448). Однако он имеет более длительный период полураспада (26 дней), что может быть проблематичным для инфицированных пациентов.

ИФН- α/β и их ингибиторы

ИФН- α и ИФН- β являются потенциально эффективными лекарственными средствами против SARS-CoV-2 [11,27]. В исследованиях выявлено, что ИФН- β 1b и ИФН- β 1a являются наиболее мощными подтипами для ингибирования SARS-CoV (вероятно, даже больше для SARS-CoV-2) [28]. ИФН I типа необходимо вводить как можно раньше после заражения (до появления симптомов), но не на поздней стадии [11, 29]. По данным китайских рекомендаций ингаляции ИФН- α могут снизить уровень инфицирования SARS-CoV-2 и служить средством профилактики [30], однако предпочтительными остаются внутривенные и подкожные пути введения [27].

Ингибиторы ИФН- γ

Несмотря на то, что ИФН- γ является ключевым фактором в возникновении синдрома цитокинового шторма при инфекции SARS-CoV [31], не обнаружено повышения уровня ИФН- γ в сыворотке у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [13,25,32]. Другие исследования свидетельствуют о незначительном повышении уровня ИФН- γ в сыворотке пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 [12,33]. Тем не менее один метаанализ показал связь между высоким соотношением ИЛ-6/ИФН- γ и тяжестью заболевания. Данный факт указывает на то, что более низкие уровни ИФН- γ должны скорее свидетельствовать о худшем прогнозе [34].

Эмапалумаб (Emapalumab) – моноклональное антитело, направленное против ИФН- γ . Данный препарат одобрен для лечения детей и взрослых с рефрактерным, рецидивирующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и непереносимостью к традиционной терапии (несмотря на отсутствие данных клинических испытаний у взрослых) [35]. Ученые предполагают, что ингибиторы ИФН- γ также могут быть еще одной мишенью в лечении цитокинового шторма при COVID-19 [36].

Ингибиторы ИФН- λ

ИФН- λ активирует эпителиальные клетки и снижает моноклеарную макрофагальную провоспалительную активность ИФН- α/β . Кроме того, ИФН- λ ингибирует рекрутирование нейтрофилов в места воспаления. SARS-CoV и MERS-CoV в основном инфицируют альвеолярные эпителиальные клетки (АЭК). ИФН- λ активирует противовирусные гены в эпителиальных клетках, тем самым оказывая противовирусное действие без чрезмерной стимуляции иммунной системы человека. Следовательно, ИФН- λ может быть перспективным методом лечения СЦШ [17]. В некоторых исследованиях применялись пегилированные и неpegилированные интерфероны для лечения коронавирусной инфекции, но эффективность значительно варьировала из-за применения различных схем лечения. Раннее введение интерферонов имеет преимущества в снижении вирусной нагрузки и в определенной степени уменьшает выраженность клинических симптомов пациентов. Тем не менее ИФН- λ не снижал уровень смертности [37]. За исключением раннего введения, использование интерферонов в другие периоды времени не приносит больше пользы, чем лечение плацебо [38].

Другие препараты, потенциально эффективные при синдроме цитокинового шторма

Глюкокортикостероиды

Время введения и дозировка ГКС очень важны при лечении тяжелобольных пациентов с COVID-19. Слишком раннее введение ГКС ингибирует запуск механизмов иммунной защиты организма, тем самым увеличивая вирусную нагрузку и в конечном итоге приводя к неблагоприятным последствиям. Поэтому ГКС в основном используются у пациентов в тяжелом состоянии, так как именно у них развивается СЦШ. Ингибирование чрезмерного воспаления посредством своевременного введения ГКС на ранней стадии воспалительного СЦШ эффективно предотвращает возникновение острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Следует отметить, что большие дозы ГКС могут задерживать клиренс коронавируса вследствие иммуносупрессии [39].

Хлорохин

Хлорохин (Chloroquinum) ингибирует выработку и высвобождение ФНО и ИЛ-6, что указывает на то, что хлорохин может подавлять цитокиновый шторм у пациентов, инфицированных COVID-19 [40]. Хлорохинфосфат с успехом использовался для лечения взрослых с инфекцией COVID-19 в возрасте от 18 до 65 лет в Китае [41].

Улинастатин

Улинастатин (Ulinastatin) является природным противовоспалительным веществом. Он защищает эндотелий сосудов, подавляя выработку и высвобождение медиаторов воспаления. Улинастатин снижает уровни провоспалительных факторов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИФН- γ , и повышает уровень противовоспалительного фактора ИЛ-10 [42]. Таким образом, данный препарат может влиять на цитокиновый шторм. Исследования на животных показывают, что противовоспалительное действие высоких доз улинастатина эквивалентно действию гормонов [43]. Однако, в отличие от глюкокортикоидов, улинастатин не ингибирует защитные иммунные функции и вряд ли вызовет осложнения. Следовательно, улинастатин имеет большие перспективы применения в лечении СЦШ при COVID-19 [17].

Мезенхимальные стволовые клетки

Было доказано, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают не только потенциалом к самообновлению и дифференцировке клеток, но также имеют сильные противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства. МСК могут ингибировать аномальную активацию Т-лимфоцитов и

макрофагов и индуцировать их дифференцировку в подгруппы регуляторных Т-клеток (Treg) и противовоспалительные макрофаги. МСК также могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИФН- γ , тем самым уменьшая вероятность возникновения цитокинового шторма [44,45]. Данных по использованию МСК при инфекции COVID-19 в доступной литературе нет, однако можно предположить, что многие свойства МСК сделают их перспективным методом лечения СЦШ.

Колхицин

Колхицин — это давно известный препарат с противовоспалительными свойствами, который ингибирует ИЛ-1 β и его последующий воспалительный каскад. В настоящее время проводится пять РКИ (NCT04322682, NCT04322565, NCT04328480, NCT04326790, NCT04350320) для изучения эффективности колхицина у пациентов с COVID-19, в том числе с СЦШ.

Заключение

Независимо от нозологии позиция ведущих мировых и отечественных специалистов сводится к тому, что применение ГИБТ не вызывает повышенный риск развития COVID-19 и лечение пациентов уже получающих ГИБТ, должно быть продолжено. В отношении инициации терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции препаратами ГИБТ необходимо принятие взвешенного решения на основе оценки соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящий момент отсутствует утвержденная тактика ведения пациентов для назначения ГИБТ в условиях COVID-19. Однако имеющиеся данные уже позволяют говорить о перспективном направлении в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в том числе с синдромом цитокинового шторма.

Литература

1. Yang X. et al. *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study* // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
2. Augustin M. et al. *Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus)*. PsoNet; 2020. URL: https://www.psobesV.de/wp-content/uploads/2020/03/RundschreibenPsoBestPsoNetCoronafinale_ngl.1.1.pdf
3. *Novel coronavirus 2019-nCoV*. European Commission; 2019. URL: https://eP.europa.eu/health/coronavirus_en.
4. FDA. *Novel coronavirus (2019-nCoV)* URL: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>.

5. Wang V. et al. *Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19* // *The Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10228. — P. e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
6. Yang J. et al. *Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis* // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
7. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
8. Hruza G.J. et al. *Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak*. AAD; 2020. URL: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiryqia/PicgNuD0IpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf
9. Diao B. et al. *Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)* // *Frontiers in Immunology*. — 2020. — V. 11. — P. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
10. Lau S. K. P. et al. *Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment* // *Journal of General Virology*. — 2013. — V. 94. — №. 12. — P. 2679-2690. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
11. Channappanavar R. et al. *Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice* // *Cell host & microbe*. — 2016. — V. 19. — №. 2. — P. 181-193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
12. Yang X. et al. *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study* // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Yang Y. et al. *Exuberant elevation of IP-10//MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome*. medRxiv. — 2020. — V. 2002. — P. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975.
14. Chen L. et al. *Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia* // *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. — 2020. — V. 43. — P. E005-E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
15. Mehta P. et al. *Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and* // *Lancet*. — 2020. — V. 6736. — №. 20. — P. 19-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
16. Liu B. et al. *Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?* // *Journal of Autoimmunity*. — 2020. — P. 102452. doi: 10.1016/j.jauV.2020.102452
17. Ye Q., Wang B., Mao J. *Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment* // *Journal of Infection*. — 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
18. Xu X. et al. *Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab* // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2020. doi: 10.1073/pnas.2005615117
19. Roumier M. et al. *Interleukin-6 blockade for severe COVID-19* // *Medrxiv*. — 2020. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
20. Bhimraj A. et al. *Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19* // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
21. Feldmann M. et al. *Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed* // *The Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10234. — P. 1407-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
22. Qiu P. et al. *Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis* // *Critical care medicine*. — 2013. — V. 41. — №. 10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182982add.

23. McDermott J. E. et al. The effect of inhibition of PPI and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus // *BMC systems biology*. – 2016. – V. 10. – №. 1. – P. 93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
24. Taylor P. P. et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor - blockade in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2000. – V. 43. – №. 1. – P. 38-47. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<38::AID-ANR6>3.0.CO;2-L.
25. Xiong Y. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients // *Emerging Microbes & Infections*. – 2020. – V. 9. – №. 1. – P. 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
26. Shakoory B. et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial // *Critical care medicine*. – 2016. – V. 44. – №. 2. – P. 275. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
27. Sallard E. et al. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19 // *Antiviral Research*. – 2020. – P. 104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
28. Lokugamage K. G. et al. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment // *BioRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
29. Siddiqui H. K., Mehra M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States // *A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
30. Shen K. L., Yang Y. H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. – 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
31. Huang K. J. et al. An interferon related cytokine storm in SARS patients // *Journal of medical virology*. – 2005. – V. 75. – №. 2. – P. 185-194. doi: 10.1002/jmv.20255.
32. Wan S. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) // *MedRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
33. Song P. Y. et al. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients // *MedRxiv*. – 2020. DOI: doi: 1101/2020.03.05.20031906.
34. Lagunas Rangel F. A., Chávez Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients // *Journal of Medical Virology*. – 2020. doi: 10.1002/jmv.25900.
35. Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood*. – 2019. – V. 134. – №. 21. – P. 1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289
36. Jamilloux Y. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – P. 102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
37. Arabi Y. M. et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – V. 70. – №. 9. – P. 1837-1844. doi: 10.1093/cid/ciz544.
38. Zumla A. et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options // *Nature reviews Drug discovery*. – 2016. – V. 15. – №. 5. – P. 327. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
39. Qin Y. Y. et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial // *Chinese Medical Journal*. – 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000791.
40. Gao J., Tian Z., Yang X. breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *bioRxiv*. 2020 epub ahead of print // *Press*. doi: – V. 10. doi: 10.5582/bsv.2020.01047.
41. Jie Z. et al. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2020. – V. 43. – P. E019. doi: 10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2020.03.009.
42. Wang H. et al. Improvement of sepsis prognosis by ulinastatin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – V. 10. – P. 1370. doi: 10.3389/fphar.2019.01370.
43. Ju M. et al. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats // *Molecular medicine reports*. – 2019. – V. 20. – №. 4. – P. 3347-3354. doi: 10.3892/mmr.2019.10561.
44. Uccelli A., de Rosbo N. K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2015. – V. 1351. – №. 1. – P. 114-126. doi: 10.1111/nyas.12815.
45. Ben-Mordechai V. et al. Targeting macrophage subsets for infarct repair // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2015. – V. 20. – №. 1. – P. 36-51. doi: 10.1177/1074248414534916.

КОНЦЕПЦИЯ «4П» - МЕДИЦИНЫ БУДУЩЕГО: ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ

О.И. Линева¹, А.В. Казакова^{1*}, В.Ф. Казаков², Н.В. Спиридонова¹, Е.П. Шатунова¹
¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Самара,
²ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

CONCEPTION «4P» - MEDICINE OF THE FUTURE: WAYS OF IMPLEMENTATION

O.I. Lineva¹, A.V. Kazakova^{1*}, V.F. Kazakov², N.V. Spiridonova¹, E.P. Shatunova¹
¹Samara State Medical University, Samara, Russia,
²Sechenov University, Moscow, Russia

E-mail: amigo14021980@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – оптимизация подхода к прогнозированию, профилактике, индивидуализации и партисипативности, направленная на охрану репродуктивного здоровья семьи, с учетом современных тенденций и стратегических задач Национального проекта.

Обобщены данные статистической отчетности и проведенных научных исследований по проблеме с выполнением обязательных отраслевых стандартов и современных методов статистической обработки.

Выявлены предикторы и факторы риска развития отдельных гинекологических заболеваний и акушерских осложнений, разработана комплексная программа профилактики с акцентом на междисциплинарное взаимодействие, проанализированы исходы персонализированной терапии и возможности вовлеченности пациента в лечебный процесс.

Использование современных тенденций «4П» - медицины будущего способствует снижению частоты акушерских осложнений и гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: стратегия «4П», репродуктивное здоровье, междисциплинарное взаимодействие.

Abstract

Purpose: To optimize approaches to forecasting, prevention, personalization and commitment (participativeness) of patients which are aimed to protect the reproductive health of the family. This goal comes from the current trends and strategic objectives of the National Project.

Material and methods: Findings of statistical reports and researches on this issue were summarized; mandatory medical standards and modern statistical processing techniques were applied.

Results: Predictors and risk factors of certain gynecological diseases and obstetric complications were identified; a comprehensive preventive program focused on the interdisciplinary approach was developed; outcomes of personalized therapy and possible patient's involvement into the curative process were analyzed as well.

Conclusion: Modern trends of "4P" - medicine of the future – promote the decrease in the incidence of obstetric complications and gynecological diseases.

Key words: 4P strategy, reproductive health, interdisciplinary approach.

Ссылка для цитирования: Линева О.И., Казакова А.В., Казаков В.Ф., Спиридонова Н.В., Шатунова Е.П. Концепция «4П» - медицины будущего: пути реализации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 43-47.

Актуальность сообщения связана с реализацией Национального проекта «Здравоохранение» в соответствии с Указом Президента РФ от 7.05.2018 г. на период до 2024 г. и необходимостью разработки и координации территориальных проектов с целями и стратегическими задачами Национального проекта. Мир стремительно меняется, появ-

ляются новые инновационные технологии, однако тезис, провозглашенный Гиппократом: «будущее принадлежит медицине предупредительной», не утратил своего значения и на современном этапе и был принят как основа и советской системой здравоохранения [1,2]. На современном этапе активно позиционируется и внедряется концепция

«4П» - медицины будущего [3,4], включающая предикцию (прогнозирование), превенцию (профилактику), персонализацию (индивидуализацию) и партисипативность (заинтересованность пациента в лечении). Траектория развития нашего здравоохранения была озвучена министром В.И. Скворцовой на X Гайдаровском форуме: «Мы уже живем в будущем, в котором медицина опирается на принципы «4П». Большой упор нужно делать на прогнозирование и профилактику» [1].

Концепция «4П» - медицины будущего была предложена в 2003 г гениальным американским биологом и биотехнологом Лероем Худом (Lerou Hood) – сторонником системного междисциплинарного подхода, который основал НИИ системной биологии в 2000 г, а институт 4П медицины – в 2010 г. В институте разработаны технологии, позволяющие преобразовать массив данных о геноме, транскриптоме и протеоме пациента в выводы о состоянии здоровья и рисках, что лежит в основе персонализированной медицины [5]. Кроме того, уже ведется поиск специфических маркеров болезней, изучаются возможности стратификации пациентов на основе их геномных профилей, разрабатываются таргентные терапевтические препараты [6]. Если следовать международному тренду и современным требованиям, то врачи всех специальностей уже сегодня должны активно способствовать внедрению в специальность данной концепции.

Материалы и методы

Проведен анализ статистической отчетности демографических показателей и качества работы учреждений здравоохранения в целом за период 2012-2017 гг. с вычислением экстенсивных, интенсивных показателей с учетом данных внешнего и внутреннего аудита. Изучены соматическое здоровье беременных, осложнения беременности, родов и состояние новорожденных на основе анализа отчетной статистической документации за 2017 г. Проанализировано качество прегравидарной подготовки и соответствие оказания медицинской помощи требованиям Приказа МЗ РФ от 1.11.2012г. № 572н, адаптированного к региональным условиям, клиническим протоколам и рекомендациям. Кроме того, обобщены данные проведенных на кафедре научных исследований, касающихся выявления предикторов и факторов риска развития акушерских осложнений и отдельных гинекологических заболеваний с разработкой программ междисциплинарного взаимодействия, построением холистических моделей охраны репродуктивного здоровья семьи, проверкой их эффективности согласно методам доказательной медицины. В

работе применялись также статистические методы описательной статистики, корреляционного анализа, методика многофакторного регрессионного, патометрического и дискриминантного анализа, определения достоверности различий в основной и контрольной группах.

Результаты и обсуждение

Констатирован достаточный уровень координации работы учреждений здравоохранения с Министерством социально-демографической и семейной политики Самарской области, Самарским областным центром медицинской профилактики. На новый уровень поднята роль Самарского государственного медицинского университета в плане обеспечения медицинских организаций квалифицированными кадрами с применением инновационных образовательных технологий, разработки концепции взаимодействия с Минздравом СО, создания подпрограммы «Кадровое обеспечение системы здравоохранения», а также плана внедрения клинических рекомендаций в практику работы врачей, развития института наставничества, проведения аудита историй болезней, участия в приеме годовых отчетов с целью выявления несоответствия нормативных показателей и показателей «дорожной карты».

Проведена проверка правильности выполнения логистики и маршрутизации беременных с экстрагенитальными заболеваниями и отягощенным акушерским анамнезом. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев функционирует преемственность в работе амбулаторно-поликлинического звена и стационаров различного уровня. Повышена методическая и консультативная роль областного Перинатального центра на базе Самарской областной клинической больницы им. В. Д. Середавина, Самарского областного клинического кардиологического диспансера, Самарского областного центра планирования семьи и репродукции, Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии на базе клиник СамГМУ и т.д.

Констатировано, что в 2017 г на учет по беременности встало 29 888 женщин, процент ранней явки – 92%, из них 90% осмотрены терапевтом или врачами общей практики до 12 нед беременности. Было выявлено 41 608 соматических заболеваний. Наличие соматической патологии, диагностированной во время беременности, обуславливает увеличение частоты акушерских осложнений (угроза невынашивания, привычная потеря беременности, преэклампсия, плацентарная

Наиболее значимые прогностические факторы риска развития ВХБ

Признак	Критерий значимости Фишера (F)	Уровень значимости признака(p)
Заболевания желчного пузыря у беременной	33.32645	0.000000
Профессиональная вредность	6.96060	0.008847
Заболевания печени у родственников	5.00439	0.026151
Нарушения менструальной функции (дисменорея)	3.95332	0.047855
Экологически неблагоприятный регион проживания	4.22082	0.040954
Употребление алкоголя	2.27409	0.132795

недостаточность, синдром задержки роста плода, кровотечения в родах, аномалии родовой деятельности), оперативного родоразрешения и патологии новорожденного в 2-7 раз. В связи с вышеизложенным основное внимание в регионе уделено прегравидарной подготовке на уровне амбулаторно-поликлинического звена (центры здоровья, кабинеты медико-социальной помощи, школа молодого отца, школа позитивного материнства, медико-генетическое консультирование, консультация в НИИ гематологии клиник СамГМУ, в кардиоокушерском дневном стационаре СОККД, в консультативном отделении областного ПЦ). Совместно с терапевтами, гематологами, эндокринологами, инфекционистами, урологами, онкологами и другими узкими специалистами принимается решение о планировании и подготовке к беременности (медикаментозное лечение, плазмаферрез, хирургическая коррекция ВПС, сохранение гамет или криоконсервирование перед началом химиотерапии, стерилизации или при профессиональных вредностях и т.д.). В сложных клинических ситуациях или при развитии жизнеугрожающих состояний решение принимается консилиумом в составе главных специалистов. Внедрение данной холистической модели привело к существенному улучшению основных качественных показателей службы родовспоможения.

Углубленный анализ позволил наметить пути коррекции выявленных недостатков в отдельных ЛПУ. Результатом проводимой в регионе многолетней работы явилось повышение процента проведения прегравидарной подготовки супружеских пар в 2 раза, снижение перинатальной смертности до 8.3 на 1000, материнской смертности с 7.7 на 100000 живорожденных до 0, числа аборт до 22.6 до 15.8 на 1000 женщин фертильного возраста. Кроме того, в 2 раза выросло число проведенных циклов ЭКО в рамках ОМС с частотой наступления беременности 47.1%.

В качестве примера реализации 1-го «П» - предикция или прогнозирование — мы проанализировали прогностические факторы риска развития внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ), составленные на основании углубленного анализа анамнестических данных 272 беременных, из них 120 — с ВХБ (табл.1).

Кроме того, проведена оценка информативности биохимических параметров при ВХБ. Мы констатировали статистически значимое повышение общего и конъюгированного билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазы при манифестации клинической симптоматики ВХБ в III триместре беременности.

Все вышеизложенное послужило основанием для разработки профилактики рецидива ВХБ при последующих беременностях, включающей междисциплинарное взаимодействие, соблюдение интергенетического интервала 2-4 года, индивидуальный подбор контрацепции, проведение схем медикаментозной профилактики препаратами урсодезоксихолевой кислоты, желчегонных средств, энтеросорбентов, комплекса витаминов и т.д.

Данная программа реализует 2-й принцип «4П» - превенцию. Для реализации 3-го принципа «4П» была разработана балльная шкала оценки тяжести ВХБ, согласно которой при легкой и умеренной степени тяжести беременность пролонгируется, назначаются 3 курса медикаментозной коррекции вышеперечисленными препаратами с увеличением дозировок [7].

Если диагностируется тяжелая степень ВХБ, то присоединяются эфферентные методы лечения и S-аденозилметионин, решается вопрос о досрочном родоразрешении. Таким образом, соблюдается персонализированный подход к лечению (3-й принцип «4П»). Эффективность разработанных программ профилактики и терапии наглядно демонстрируют данные, представленные в табл 2.

Частота осложнений в группе больных с ВХБ после проведения превенции и персонализации (группа 1) в 2017-2018 гг в сравнении с группой 2 (2002 – 2005 гг)

Осложнения	Частота осложнений, %	
	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=160)
Развитие возвратного ВХБ	24	90
Ранний токсикоз	14	30
Угроза невынашивания	16	71.7
Преждевременные роды	8	27.5
Умеренная преэклампсия	10	69.2
Плацентарная недостаточность	20	88.3
Акушерские кровотечения	4	12.4
Оперативные вмешательства	10	54.8
Перинатальная гипотрофия	10	25

Все осложнения гестации в основной группе, включенной в разработанную нами программу, протекали в легкой форме и встречались в 2-4 раза реже, чем у пациенток группы сравнения.

Что касается партисипативности, т.е. приверженности пациентки к проводимому лечению, то можно привести пример применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для коррекции проблем пре- и постменопаузы. К сожалению, только 1-20% женщин России согласны принимать МГТ, которая им показана, и для кого этот метод приемлем. Под нашим наблюдением находилась 51 женщина в период пре- и ранней постменопаузы, что укладывается в «окно терапевтических возможностей МГТ». После длительной консультации и индивидуального подбора препаратов МГТ в циклическом или непрерывном режиме удалось убедить пациенток в целесообразности применения МГТ с улучшением самочувствия и купированием климактерических симптомов, что подчеркивает необходимость вовлечения пациенток в процесс выздоровления и последующей реабилитации. Следует отметить, что в методических рекомендациях и в Приказе МЗ РФ №572-н назначение МГТ не является безусловным требованием в отношении всех пациенток.

Таким образом, холистическая модель охраны репродуктивного здоровья, созданная в Самарском регионе [9,10], может служить основой для совершенствования работы амбулаторно-поликлинического звена и решения задач, поставленных Правительством в рамках Национального проекта. Однако необходим постоянный мониторинг, контроль, аудит с выявлением дефектов, разработкой новых холистических моделей межведомственного и междисциплинарного взаимодей-

ствия, командный стиль работы, внедрение универсальной системы RIME (reporter, investigates, manager, education).

Основой медицины будущего является предикция, где решающее значение имеют современные методы диагностики, изучение факторов риска и маркеров заболевания, что позволяет выявить патологию на самых ранних стадиях и провести профилактические мероприятия. Особое значение приобретает стратегия медицинского прогнозирования в акушерстве, включающая два направления: интегральное и целевое [3,4]. Создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (высокоскоростной интернет, электронные медицинские карты и т.д.) и цифрового контура будет способствовать решению задач «4П» – медицины будущего.

Что касается превенции, то в акушерстве следует ориентироваться на прегравидарную подготовку (ПП), подробно изложенную в клиническом протоколе МАРС [8]. Главная задача ПП – корректировать имеющиеся нарушения здоровья родителей с тем, чтобы пара вступила в гестационный период в наилучшем состоянии здоровья и полной психологической готовности. Данная установка полностью соответствует «Политике прекоцепционной подготовки» ВОЗ. В нашем регионе для выполнения данной задачи мы опираемся на взаимодействие врачей общей практики и акушеров-гинекологов амбулаторного звена [9,10].

Несмотря на кажущееся противоречие, мы считаем, что персонализация должна базироваться на клинических протоколах и рекомендациях, разработанных с учетом доказательной медицины (based medicine), а также на научных достижениях с хоро-

шо представленной доказательной базой. Сложность конкретной клинической ситуации, по мнению В.Е.Радзинского, связана с тем, что «Принцип одна пациентка – одна болезнь стал неактуален. Сегодня мы имеем дело с коморбидностью» [4]. Данное обстоятельство мы ни в коей мере не можем игнорировать.

Наиболее сложная ситуация по выполнению принципа «4П» - медицины будущего на современном этапе сложилась с вовлеченностью пациентки в заботу о собственном здоровье (партисипативность). Можно отметить целый ряд факторов, не позволяющих активно внедрять данный принцип. К этим факторам относятся: потребительский («пациентский») экстремизм; презумпция вины врача и медицинского учреждения; нарушение принципов деонтологии медицинскими работниками на всех уровнях; получение информации о заболевании не от врача, а в интернете; отсутствие четкой законодательной базы взаимоотношений врач – пациент; неправильное оформление информированного согласия пациента на рекомендуемые методы обследования и терапии; необъективное и пристрастное изложение фактов СМИ, направленное на подрыв авторитета врача и учреждения, «зряжение на конфликт». Выход из данной ситуации мы видим в повышении профессионализма медицинских работников, в том числе их юридической грамотности и в совершенствовании высшего профессионального образования с внедрением новых инновационных технологий, института наставничества и т.д.

Заключение

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что каждый регион должен с учетом национальных традиций, экологической обстановки, финансовых возможностей, меняющейся политической ситуации подойти творчески к созданию оптимальной модели охраны репродуктивного здоровья семьи, объединив усилия различных структур и ведомств в реализации общей для страны цели.

Литература

1. 85 проекций национального проекта «здравоохранение». Презентация – доклад Министра здравоохранения РФ Скворцовой В.И. Гайдаровский форум. 2019. [85 projections of the national project "healthcare". Presentation - report of the Minister of Health of the Russian Federation Skvortsova V.I. Gaidar forum. 2019. In Russian]. URL: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/042/420/original/85_projections_A_2_8_compressed.pdf.
2. Комаров Ю. М. О научной основе Семашкинской модели здравоохранения // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2015. – №. 1(1). [Komarov Yu. M. on the scientific basis of the Semashkin model of health care// GORZDRAV: news, opinions, training. – 2015. – №1. – P.120-127. In Russian].
3. Князев С. А., Жилинкова Н. Г. Прогнозирование важнее лечения. Стратегия риска // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – №. 3 С.83-87.[Knyazev S. A., Zhilenkova N. G. Prognosis is more important than treatment. Risk strategy //Obstetrics and gynecology. – 2019. – № – 3. – P. 83-87. In Russian].
4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия // М.: Status Praesens.-2017.-С.872. [Radzinsky V. E. Obstetric aggression. Moscow: Status Praesens. – 2017. – P. 872. In Russian].
5. Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future // Rambam Maimonides medical journal. – 2013. – V. 4. – №. 2. doi: 10.5041/RMMJ.10112.
6. Veen M. J. et al. Feasibility and reliability of a newly developed antenatal risk score card in routine care //Midwifery. – 2015. – V. 31. – №. 1. – P. 147-154. doi: 10.1016/j.midw.2014.08.002.
7. Линева О.И., Романова Е.Ю., Желнова Т.И. Холестатический гепатоз беременных // Самара: ГП «Перспектива». – 2002. – С. 136. [Lineva O. I., Romanova E. Yu., Zhelnova T. I. Cholestatic hepatitis of pregnant women // Samara: GP «Perspective». – 2002. – P. 136. In Russian].
8. Радзинский В. Е. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол // М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2016. – Т. 80. [Radzinsky V. E. et al. Pregravidarnaya preparation: clinical protocol // Moscow: Editorial Board of Status Praesens. – 2016. – P.53. In Russian].
9. Гусарова Г.И. и др. Охрана репродуктивного здоровья в практике семейного врача. Руководство для врачей // Самара: ГП «Перспектива». – 2001. – С. 62. [Gusarova G. I. et al. Protection of reproductive health in the practice of a family doctor.A guide for physicians // Samara: GP «Perspective». – 2001. – P. 62. In Russian].
10. Линева О.И., Филиппова Т.Ю., Лашкина А.А. Холистическая модель охраны репродуктивного здоровья // Самара: Издательство ООО «Акцент»- 2007.- С. 205. [Lineva O. I., Filippova T. Yu., Lashkina A. A. Holistic model of reproductive health protection // Samara: Accent. 2007. – P. 205. In Russian].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРАТЕГИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.А. Дворянчикова^{1*}, И.Н. Пасечник², Д.А. Тимашков¹,
А.А. Силаев¹, Е.В. Васягин¹, Н.А. Коломейченко¹, В.А. Цепенщиков³, А.А. Мещеряков²

¹ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY WITH DIFFERENT STRATEGIES OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

V.A. Dvoryanchikova^{1*}, I.N. Pasechnik², D.A. Timashkov¹,
A.A. Silaev¹, Vasyagin E.V.¹, N.A. Kolomejchenko¹, V.A. Tsepenschikov³, A.A. Meshcheryakov²

¹Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

E-mail: violettadvo@gmail.com

Аннотация

Проблема нежелательных эффектов искусственного кровообращения (ИК) при операциях на сердце остается актуальной. Гемодилюция, повреждение и активация клеточных элементов, инициация системного воспалительного ответа (СВО) и нарушения гемостаза после ИК отражаются в изменении гематологических показателей и приводят к развитию органной дисфункции в послеоперационном периоде. Для минимизации этих эффектов была разработана мультидисциплинарная стратегия миниинвазивного экстракорпорального кровообращения (МиЭКК).

Целью исследования была оценка периоперационных гематологических показателей и выраженности органной дисфункции в зависимости от стратегии экстракорпорального кровообращения.

45 последовательных пациентов были рандомизированы и разделены на 2 группы. 23 пациентам было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) с классическим ИК, 22 пациентам - АКШ в условиях МиЭКК. Различий в исходных показателях не наблюдалось. Проводилась сравнительная оценка лабораторных и клинических показателей в этих группах.

Получено статистически достоверное различие гематологических и клинических показателей в пользу МиЭКК. После МиЭКК наблюдались меньшие значения лейкоцитоза, нейтрофилиза и уровня С-реактивного белка, отсутствовала фебрильная гипертермия, были выше показатели гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов и фибриногена, отмечалась меньшая послеоперационная кровопотеря. Количество пациентов с выраженной органной дисфункцией было больше в группе ИК.

Операции в условиях МиЭКК в сравнении с классическим ИК сопровождаются достоверно меньшей выраженностью СВО, лучшими послеоперационными показателями красной крови и сохранением системы гемостаза. Благоприятное влияние МиЭКК на течение послеоперационного периода проявляется меньшей органной дисфункцией.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, операции на сердце, миниинвазивное экстракорпоральное кровообращение.

Abstract

Preventing the adverse effects of cardiopulmonary bypass (CPB) is still an actual issue. Hemodilution, blood cell activation and their damage, triggering the systemic inflammatory response (SIRS) and hemostatic disorders after CPB result in hematological changes and may lead to postoperative organ dysfunction. To minimize these effects, a multidisciplinary strategy of minimally invasive extracorporeal circulation (MiECC) was developed. The aim of our study was to assess the effect of two different strategies of extracorporeal circulation on perioperative hematological changes and the severity of organ dysfunction.

45 patients were randomized into two groups with different CPB strategies. Preoperative parameters were similar. 23 patients had CABG with conventional CPB, and 22 patients had CABG with MiECC. Hematological changes and the severity of postoperative organ dysfunction were assessed.

Patients after MiECC had better postoperative hematological parameters, more favorable postoperative course and less organ dysfunction. MiECC group had lower leukocytosis, less neutrophil and C-reactive protein levels, no febrile hyperthermia, significantly higher postoperative levels of hemoglobin, hematocrit, platelets and fibrinogen; there was less postoperative blood loss too. The number of patients with marked organ injury was significantly higher in CPB group.

Our study suggests that MiECC strategy, if to compare with classic CPB, leads to reduced SIRS, better red blood cell parameters and better hemostasis. It also results in better clinical outcomes with less organ dysfunction.

Key words: cardiopulmonary bypass, cardiac surgery, minimally invasive extracorporeal circulation.

Ссылка для цитирования: Дворянчикова В.А., Пасечник И.Н., Тимащев Д.А., Силаев А.А., Васягин Е.В., Колмейченко Н.А., Цепенщиков В.А., Мещеряков А.А. Гематологические показатели у пациентов после кардиохирургических вмешательств в зависимости от стратегии экстракорпорального кровообращения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 48-54.

С момента возникновения сердечно-сосудистой хирургии происходит постоянное совершенствование методов проведения искусственного кровообращения (ИК): разработка новых аппаратов, конструкций экстракорпоральных контуров и внедрение новых биологически инертных материалов. Однако, несмотря на накопленный опыт и реализацию многих технических новинок, «физиологичность» ИК далека от желаемой [1]. Клиницисты постоянно сталкиваются с нежелательной активацией, адгезией и повреждением клеточных элементов, непреднамеренной гемодилюцией, возникновением развернутого системного воспалительного ответа (СВО). Следствием этих процессов являются послеоперационные изменения гематологических показателей пациентов и возникновение осложнений [2].

Минимизированные контуры ИК со временем претерпели изменения. Их эволюция была рассмотрена в предыдущей публикации нашего коллектива [3]. Однако модифицирование контура ИК оказалось недостаточно для предотвращения постпер-

фузионных изменений, в связи с чем была разработана комплексная стратегия миниинвазивного экстракорпорального кровообращения (МиЭКК) [4]. Помимо использования специального контура ИК, она предполагает ряд других обязательных мер, направленных на снижение повреждающих факторов, присущих ИК. В нашем учреждении стратегия МиЭКК была внедрена в 2012 г.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка комплекса гематологических показателей и связанных с ними клинических аспектов в раннем послеоперационном периоде в зависимости от стратегии экстракорпорального кровообращения.

Материалы и методы

В исследование включено 45 последовательных пациентов, которым выполнили аортокоронарное шунтирование (АКШ). Расчет выборки не производился в связи с инновационным характером методики. Критериями исключения были сочетанное оперативное вмешательство, острое поврежде-

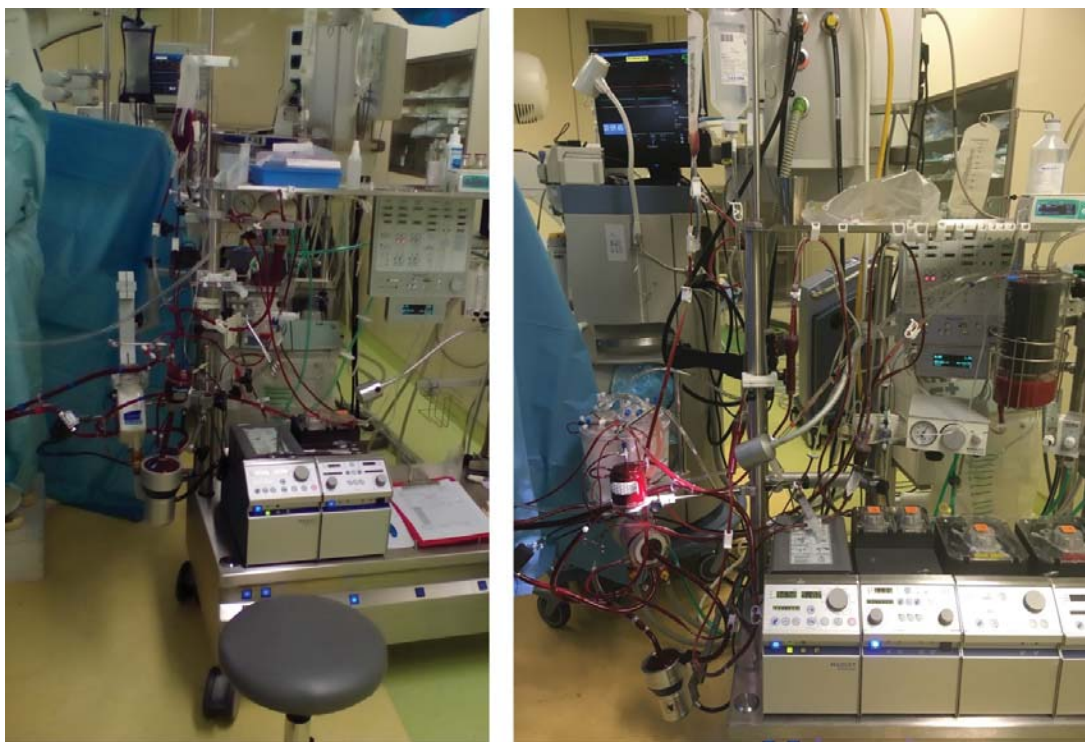


Рис. 1. Аппарат ИК HLM-20, Maquet (Германия) и контуры МиЭКК: слева – «MECC Set», Maquet (Германия); справа – модифицированный контур (оксигенатор «Inspire 8», Sorin (Италия), центрифужный насос «Rotaflow», аппарат «Cell Saver 5+», Hemonetics (США)).

Исходные характеристики пациентов

Параметр	Все пациенты	ИК	МиЭКК	p-value
Число пациентов, N (%)	45 (100)	23 (51.1)	22 (48.9)	**p>0.05
Возраст, годы	63±6.98	64.45±6.91	61.55±7.06	*p=0.13
Женский пол, %	7 (15.5)	4 (17.4)	3 (13.6)	**p>0.05
S, м ²	1.99±0.23	1.98±0.277	2.0±0.176	*p=0.7271
EuroScore II, %	2.39±1.72	2.0±1.26	2.6±1.92	*p=0.57
Откл. гем., N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—

S — площадь поверхности тела, EuroScore II — прогностический риск летального исхода по шкале EuroScore II, Откл. гем. — исходные отклонения гематологических показателей от нормы, p-value — уровень значимости, полученный при сравнении группы ИК с группой МиЭКК, с помощью *t-критерия Стьюдента, или **методом Фишера.

ние миокарда давностью менее 1 мес, критический предоперационный статус и отказ пациента от участия в исследовании. Пациенты были рандомизированы, в 1-ю группу включили 23 больных с классическим ИК, во 2-ю — 22 пациента с МиЭКК соответственно. Все процедуры выполнялись на аппарате HLM-20, Maquet (Германия), для МиЭКК использовали консоль «Rotaflow».

Классическое ИК проводили с помощью роликового насоса и оксигенатора для взрослых пациентов [«Quadrox Adult I», Maquet (Германия), или «Inspire 8», Sorin (Италия)] с набором оригинальных магистралей. Критерии МиЭКК соответствовали согласительному протоколу 2016 г [4]: наличие закрытой системы с биосовместимым покрытием, центрифужным насосом и фильтром венозной линии (воздушная ловушка). Применяли «MECC Set», Maquet (Германия) либо модифицированный модульный контур с характеристиками МиЭКК (рис. 1). Дополнительные компоненты включали мягкий резервуар и твердый (кардиотомный) резервуар, выключенный из циркуляции двумя магистральными зажимами. Применяли кинетический дренаж корня аорты, сепарацию и обработку кардиотомной крови [аппарат «Cell Saver 5+», Hemonetics (США)].

Группы пациентов не различались по исходным показателям (табл. 1).

В обеих группах использовали нормотермическую перфузию, кровяную перемежающуюся калиевую кардиоплегию (по A. Calafiore). Интраоперационный мониторинг включал прямое измерение артериального и центрального венозного давления, оценку глубины анестезии и церебральную оксиметрию.

Лабораторные и клинические показатели фиксировались при поступлении в стационар, сразу после окончания операции, через 6 и 24 ч. Оценивали динамику гемоглобина, гематокрита, общего числа лейкоцитов, процентного содержания ней-

трофилов, С-реактивного белка, количества тромбоцитов и уровня фибриногена. Оценивали объемы послеоперационной кровопотери по дренажам, трансфузии донорской карантинизированной свежзамороженной плазмы (СЗП) и донорских препаратов эритроцитов — фильтрованной эритроцитной массы (ЭМ). Интраоперационно все пациенты получали одинаковую дозировку СЗП в соответствии с протоколом клиники на момент проведения исследования. Дополнительное введение СЗП производилось при кровотечении или снижении уровня фибриногена до значения менее 2 г/л. Трансфузия донорской ЭМ проводилась при уровне гемоглобина ниже 80 г/л или гематокрита менее 25%.

Показатели были обработаны с помощью пакета «Microsoft Excel» и программы «StatPlus Pro» 6.2.5.0. За нулевую гипотезу было принято отсутствие различий исследуемых показателей между группами. Анализ количественных показателей проводился с помощью t-критерия Стьюдента, качественных — методом углового преобразования Фишера. Оценивался уровень значимости (p) с двусторонним критерием. При p<0.05 нулевая гипотеза отвергалась. Все данные представлены в виде M±σ.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам было проведено оперативное вмешательство в запланированном объеме. По длительности операции, количеству шунтированных артерий, времени ИК и пережатия корня аорты достоверных различий не наблюдалось (табл. 2). При МиЭКК конверсий в классическое ИК не было и твердый резервуар в модульных системах оставался изолированным от основного контура на протяжении всего ИК (в режиме «standby»). Технических осложнений (в том числе воздушных эмболий и тромбозов системы) и госпитальной летальности в группах не было.

Операционные показатели обследованных больных

Параметр	Все пациенты	ИК	МиЭКК	p-value
Оп, мин	257.9±53.9	263.5±39.1	252.0±87.7	p=0.572
ИК, мин	103.2±31.8	101.1±22.4	105.3±39.9	p=0.66
ОА, мин	59.8±14.1	59.3±13.4	60.3±15.1	p=0.82
Ш, N	3.5±0.6	3.4±0.6	3.5±0.7	p=0.4146

Оп – длительность операции; ИК – длительность ИК; ОА – время пережатия корня аорты; Ш – количество шунтированных артерий; Prime – объем первичного заполнения контура ИК; p-value – уровень значимости, полученный при сравнении группы ИК с группой МиЭКК с помощью t-критерия Стьюдента.

В раннем послеоперационном периоде в обеих группах отмечалось транзиторное повышение провоспалительных маркеров с достоверно большими значениями в группе классического ИК. Максимальные показатели лейкоцитоза (16.89 ± 5.59 и $12.81 \pm 4.65 \cdot 10^9/\text{л}$ в группах классического ИК и МиЭКК соответственно, $p=0.011$) и нейтрофилаза (80.17 ± 7.61 и $69.88 \pm 9.86\%$ в группах классического ИК и МиЭКК соответственно, $p=0.0003$) наблюдались при поступлении из операционной, а С-реактивного белка – через 24 ч после операции (42.52 ± 13.62 и 8.55 ± 4.43 мг/л в группах классического ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.0001$). Данных о наличии гнойно-септических осложнений в обеих группах получено не было. Динамика лейкоцитоза отражена на рис. 2.

У пациентов обеих групп в первые сутки после операции отмечалась гипертермия. В группе клас-

сического ИК наблюдались более высокие значения температуры тела без статистической значимости (37.93 ± 0.33 против $36.95 \pm 0.36^\circ\text{C}$, $p=0.1$). Эпизоды фебрильной гипертермии наблюдались только у 8 пациентов в группе классического ИК ($p < 0.01$).

В группе МиЭКК значение операционной кровопотери составило 464 ± 159.0 против 352 ± 85.2 мл в группе классического ИК ($p=0.003$). После окончания МиЭКК производился возврат обработанной кардиотомной крови через аппарат «Cell saver» (объем перелитых аутоэритроцитов составил 87 ± 207.9 и 114 ± 127.4 мл в группах классического ИК и МиЭКК соответственно, $p=0.6$).

После окончания операции наблюдалось достоверное различие в значениях количества тромбоцитов (161.39 ± 44.88 против $201.04 \pm 64.90 \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0.02$) и фибриногена (2.01 ± 0.26 против 3.67 ± 0.75 г/л, $p < 0.0001$) в пользу МиЭКК. Показания к до-

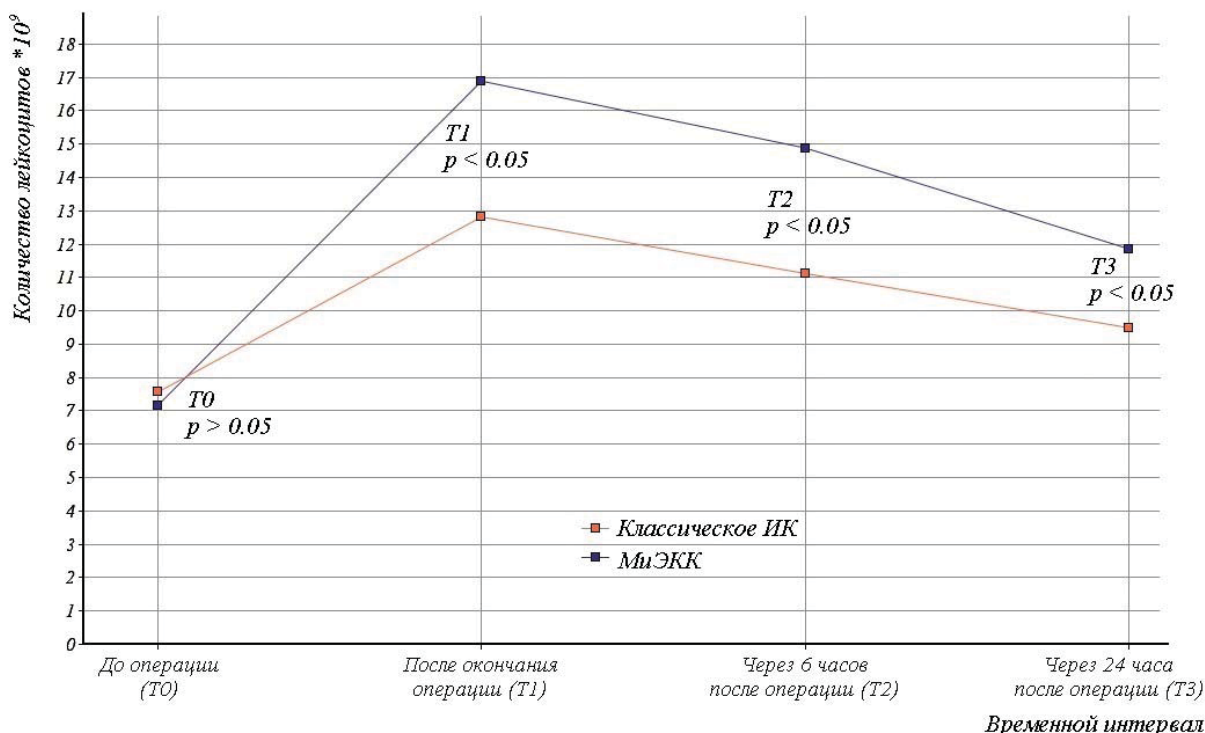


Рис. 2. Динамика средних показателей количества лейкоцитов сыворотки. Исходные показатели не различались, в то время как лейкоцитоз после операции в группе классического ИК был достоверно выше.

полнительной трансфузии СЗП в группе МиЭКК наблюдались только у 2 пациентов против 9 в группе классического ИК ($p < 0.01$). Суммарный объем перелитой СЗП в группе классического ИК был достоверно больше (791 ± 217.1 против 578 ± 281.1 мл, $p = 0.007$). Инфузия донорской эритроцитной массы потребовалась только ~3 пациентам из группы классического ИК ($p < 0.01$), пациентам группы МиЭКК трансфузии донорских эритроцитсодержащих препаратов не потребовалось.

Послеоперационная кровопотеря была достоверно выше в группе классического ИК (400 ± 165.8 против 261 ± 244.9 мл, $p = 0.038$). Объем первичного заполнения аппарата ИК был значительно меньше в группе МиЭКК за счет минимизации контура (1352 ± 94.7 и 841 ± 50.3 мл в группах классического ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.000$). Различий по жидкостному балансу в течение 24 ч между группами не было ($p = 0.542$). Значения гемоглобина (117.86 ± 15.9 г/л против 107.39 ± 15.48 г/л, $p = 0.03$) и гематокрита (35.04 ± 5.09 против $29.65 \pm 5.56\%$, $p = 0.0015$) в группе МиЭКК были достоверно выше через 24 ч после операции.

Выраженность органной дисфункции оценивалась по шкале SOFA. Отсутствием органной дисфункции считалось 0 баллов, органная дисфункция считалась выраженной при значении > 3 баллов. Через 24 ч после операции средний балл по шкале SOFA в группе классического ИК был значимо выше, чем в группе МиЭКК (3.43 ± 3.31 против 1.05 ± 1.59 соответственно, $p = 0.0038$). Достоверно различалось и количество пациентов со значением SOFA > 3 баллов (11 пациентов против 3, $p < 0.01$).

Длительность нахождения пациентов в отделении реанимации (ОР) после операции в группе классического ИК была от 1 до 7 сут, в группе МиЭКК – от 1 до 4 сут (1.87 ± 1.42 против 1.23 ± 0.68 сут соответственно, $p = 0.0623$). Анализ количества пациентов, нуждающихся в наблюдении в ОР более 1 сут, показал, что в группе классического ИК их было достоверно больше (10 против 3 пациентов, $p < 0.01$). Госпитальной летальности в группах не наблюдалось.

На сегодняшний день опубликовано значительное количество работ, демонстрирующих благоприятное влияние МиЭКК на течение послеоперационного периода. Крупные многоцентровые рандомизированные исследования в настоящее время не завершены [5], однако МиЭКК включено в ряд Европейских клинических рекомендаций [5,6].

Результаты настоящей работы позволяют отклонить статистическую гипотезу об отсутствии различий между основными гематологическими и

клиническими показателями между исследуемыми группами.

Сравнительные исследования гематологических показателей при различных стратегиях ИК ведутся уже более 10 лет [7]. По данным литературы, при МиЭКК регистрировались лучшие показатели красной крови, меньше нарушений системы гемостаза и снижение выраженности СВО. Сохранение клеточных элементов и при МиЭКК достигается за счет препятствования их активации и разрушению [2,8,9], а минимизация экстракорпорального контура способствует снижению гемодилюции [10]. Сохранение показателей красной крови благоприятно влияет на показатели доставки кислорода к тканям, обеспечивая органопротекцию [11]. В настоящем исследовании наблюдались достоверно большие значения гемоглобина и гематокрита в раннем послеоперационном периоде.

Влияние МиЭКК на показатели красной крови и гемостаза представляет собой баланс между возможной потерей тромбоцитов и факторов свертывания при секвестрации кардиотомной крови и кровосберегающим потенциалом методики [12,13], что требует четкой координации работы операционной бригады. В настоящем исследовании интраоперационная кровопотеря в группе МиЭКК была несколько выше, однако ее нельзя считать истинной. По окончании операции сепарированная кровь была обработана с помощью аппарата Cell Saver и аутоэритроцитная взвесь возвращалась в виде инфузии пациенту.

Негативного влияния сепарации крови на систему гемостаза в группе МиЭКК не отмечено. Напротив, наблюдались сохранение числа тромбоцитов и более высокий уровень фибриногена, отмечалась меньшая кровопотеря по дренажам и отсутствовала потребность в дополнительной инфузии СЗП. Благоприятное влияние МиЭКК на показатели гемостаза прослеживается в ряде публикаций [4]. При классическом ИК в результате контактной активации клеточных элементов происходит адгезия тромбоцитов, запуск каскадов коагуляции и фибринолиза [14], вследствие чего наблюдаются тромбоцитопения и явления коагулопатии. При МиЭКК воздействие данных факторов минимизировано либо исключено. Также при МиЭКК исключено попадание в контур раневой (кардиотомной) крови, подвергающейся многократному контакту с воздухом и богатой тканевым тромбопластином [15].

Значительное количество публикаций посвящено влиянию МиЭКК на СВО, тем не менее данный вопрос остается предметом дискуссий [16]. Потенциал снижения СВО при МиЭКК обеспечивают меньшая площадь контакта контура

ра с кровью, наличие биосовместимого покрытия и отсутствие кардиотомной аспирации [17,18]. В нашем исследовании меньшая выраженность СВО после МиЭКК проявлялась в отсутствии фебрильной гипертермии и меньших значениях лабораторных маркеров, тем не менее явления СВО в группе МиЭКК всё же присутствовали. Это могло быть обусловлено вкладом операционной травмы, в пользу чего говорят противоречивые результаты исследований СВО после операций без ИК (англ. «off pump»). При операциях «off pump» наблюдалось повышение маркеров СВО, хотя и в меньшей степени, чем при классическом ИК [19], однако в некоторых работах статистическая значимость данных различий отсутствовала [20]. Проявления СВО легкой степени могут оставаться бессимптомными, в то время как значимые изменения, как правило, сопряжены с нарушением функции органов и систем: острым повреждением почек, сердечной недостаточностью, острым повреждением легких и неврологическими нарушениями [21]. В нашем исследовании получена достоверная связь между перфузионной стратегией и степенью тяжести органной дисфункции в пользу МиЭКК. Также в исследовании пациентам группы МиЭКК значительно реже требовалось продленное пребывания в ОР, несмотря на исходную коморбидность пациентов, что совпадает с данными публикаций [22,23]. Помимо клинического значения, сокращение реанимационного койко-дня вносит вклад в экономическую целесообразность методики [24].

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что стратегия МиЭКК является перспективной методикой, оказывающей благоприятное влияние на течение послеоперационного периода. Лучшие гематологические показатели после МиЭКК в виде меньших значений маркеров СВО, сохранения показателей красной крови и системы гемостаза способствуют снижению количества осложнений, проявлений органной дисфункции, что способствует более ранней реабилитации пациентов. Наиболее показательным оказалось положительное влияние МиЭКК на течение послеоперационного периода у пациентов категории высокого риска и пожилого возраста.

Литература

1. Anastasiadis K. et al. A multidisciplinary perioperative strategy for attaining "more physiologic" cardiac surgery // *Perfusion*. – 2017. – P. 446-453. doi: 10.1177/0267659117700488.
2. Demirtas H. et al. Investigating the effects of two different pump heads (Centrifugal vs. Roller Pump) on hematological and

immunological mechanisms // Nigerian journal of clinical practice. – 2018. – V. 21. – №. 7. – P. 847-853. doi: 10.4103/njcp.njcp_427_16.

3. Пасечник И. Н., Дворянчикова В. А., Цепенчиков В. А. Экстракорпоральное кровообращение при операциях на сердце: состояние проблемы // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – №. 6. – С. 72-78. [Pasechnik I.N., Dvoryanchikova V.A., Tsepenshikov V.A. Extracorporeal circulation during heart surgery: state of the problem // *Surgery*. – 2017. – №. 6. – P. 72-78. In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia2017672-78.

4. Anastasiadis K. et al. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTiS) // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2016. – V. 22. – №. 5. – P. 647-662. doi: 10.1093/icvts/ivv380.

5. Wahba A. et al. 2019 EACTS/EACTA/EBSCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2020. – V. 57. – №. 2. – P. 210-251. doi: 10.1093/ejcts/ezz267.

6. Ferraris V. A. et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines // *The Annals of thoracic surgery*. – 2011. – V. 91. – №. 3. – P. 944-982. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.

7. Haneya A. et al. Comparison of two different minimized extracorporeal circulation systems: hematological effects after coronary surgery // *Asaio Journal*. – 2009. – V. 55. – №. 6. – P. 592-597. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181be2f5c.

8. El-Sabbagh A. M. et al. The Effect of Air Exposure and Suction on Blood Cell Activation & Hemolysis in an In-Vitro Cardiomy Suction Model // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2013. – V. 59. – №. 5. – P. 474. doi: 10.1097/MAT.0b013e31829f0e6e.

9. Bronicki R. A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: pathophysiology and treatment // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2016. – V. 17. – №. 8. – P. S272-S278. doi: 10.1097/PCC.0000000000000759.

10. Boks R. H. et al. Minimizing the perfusion system by integration of the components. Does it affect the hematocrit drop and transfused red blood cells? A retrospective audit // *Perfusion*. – 2015. – V. 30. – №. 2. – P. 127-131. doi: 10.1177/0267659114536456.

11. Bennett M. J. et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2013. – V. 16. – №. 6. – P. 760-764. doi: 10.1093/icvts/ivt057.

12. El-Essawi A. et al. Are minimized perfusion circuits the better heart lung machines? Final results of a prospective randomized multicentre study // *Perfusion*. – 2011. – V. 26. – №. 6. – P. 470-478. doi: 10.1177/0267659111419035.

13. Abdel-Rahman U. et al. Initial experience with a minimized extracorporeal bypass system: is there a clinical benefit? // *The Annals of thoracic surgery*. – 2005. – V. 80. – №. 1. – P. 238-243. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.02.032.

14. Rahe-Meyer N. et al. Comparative assessment of coagulation changes induced by two different types of heart-lung machine // *Artificial organs*. – 2010. – V. 34. – №. 1. – P. 3-12. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00792.x.

15. Nakahira A. et al. Cardiomy suction, but not open venous reservoirs, activates coagulofibrinolysis in coronary artery surgery // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2011. – V. 141. – №. 5. – P. 1289-1297. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.024.

16. Nguyen B. A. V. et al. Mini bypass and proinflammatory leukocyte activation: a randomized controlled trial // *The Annals of thoracic surgery*. – 2016. – V. 101. – №. 4. – P. 1454-1463. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.029.

17. Millar J. E. et al. *The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology* // *Critical Care*. — 2016. — V. 20. — №. 1. — P. 387. doi: 10.1186/s13054-016-1570-4.
18. Carr B. D. et al. *Inflammatory Effects of Blood–Air Interface in a Porcine Cardiopulmonary Bypass Model* // *Asaio Journal*. — 2020. — V. 66. — №. 1. — P. 72-78. doi: 10.1097/MAT.0000000000000938.
19. Федерякин Д. В. и др. Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аортокоронарного шунтирования // *Общая реаниматология*. — 2018. — Т. 14. — №. 6. [Federyakin D. V. et al. // *General Reanimatology*. — 2018. — 14 — №. 6. doi: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11. In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
20. Hadem J. et al. *Endothelial dysfunction following coronary artery bypass grafting* // *Herz*. — 2020. — V. 45. — №. 1. — P. 86-94. doi: 10.1007/s00059-018-4708-0.
21. Baumbach H. et al. *Minimally invasive extracorporeal bypass in minimally invasive heart valve operations: a prospective randomized trial* // *The Annals of thoracic surgery*. — 2016. — V. 102. — №. 1. — P. 93-100. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.043.
22. Anastasiadis K. et al. *Enhanced recovery after elective coronary revascularization surgery with minimal versus conventional extracorporeal circulation: a prospective randomized study* // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. — 2013. — V. 27. — №. 5. — P. 859-864. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.010.
23. Gunaydin S. et al. *Clinical evaluation of minimized extracorporeal circulation in high-risk coronary revascularization: impact on air handling, inflammation, hemodilution and myocardial function* // *Perfusion*. — 2009. — V. 24. — №. 3. — P. 153-162. doi: 10.1177/0267659109346664.
24. Anastasiadis K. et al. *Coronary artery bypass grafting with minimal versus conventional extracorporeal circulation; an economic analysis* // *International journal of cardiology*. — 2013. — V. 168. — №. 6. — P. 5336-5343. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.006.

УСТРАНЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ НАВИГАЦИИ

П.Н. Митрошенков¹, П.П. Митрошенков^{1,2*}, Т.Г. Пелишенко¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) УД Президента РФ, Москва,

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

ELIMINATION OF CONGENITAL FACIAL SKELETON ANOMALIES WITH COMPUTER NAVIGATION SYSTEMS

P.N. Mitroshenkov¹, P.P. Mitroshenkov^{1,2*}, T.G. Pelishenko¹

¹Clinical Hospital No1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

E-mail: mitroshenkov27@mail.ru

Аннотация

Цель данного исследования – оценить точность компьютерной навигации в устранении врожденных аномалий лицевого скелета с помощью анализа положения остеотомированных фрагментов челюстей на виртуальных и послеоперационных моделях методом их совмещения относительно вертикальной, горизонтальной и сагитальной плоскостей. Проанализированы данные 30 прооперированных пациентов с врожденными аномалиями лицевого скелета (10 пациентов с аномалией прикуса III скелетного класса, 9 пациентов с аномалией прикуса II скелетного класса, 11 пациентов с гемифациальной микросомией). Среднее значение погрешности точности регистрации (TRE) составило 0.9 ± 0.18 мм. Абсолютные значения разницы между реальными и планируемыми перемещениями верхней челюсти находились в диапазоне от 0.72 до 1.12 мм в вертикальной, от 0.56 до 0.94 мм в сагитальной и от 0.39 до 0.58 мм в трансверсальных плоскостях. По результатам анализа сделаны выводы: интраоперационный контроль положения остеотомированных фрагментов ММС с использованием компьютерной навигации позволяет значительно упростить процедуру позиционирования остеотомированных фрагментов во время операции, сократить длительность оперативного вмешательства, получить удовлетворительный эстетический результат лечения с восстановлением окклюзии.

Ключевые слова: компьютерная навигация, виртуальное планирование, ортогнатическая хирургия, окклюзионный сплент, асимметричная деформация.

Abstract

Purpose: To evaluate the accuracy of computer navigation in eliminating congenital facial skeleton anomalies by analyzing the positioning of osteotomized jaw fragments at virtual and postoperative models by superimposing them in vertical, horizontal and sagittal planes. Material and methods: 30 patients with congenital malformations of their facial skeleton (10 patients with malocclusion of skeletal class III, 9 patients with malocclusion of skeletal class II, 11 patients with hemifacial microsomia) were operated on. The obtained findings were analyzed and registered; mean target registration error (TRE) was $0.9-0.18$ mm. Absolute difference values between actual and virtual movements of the maxilla were in the range 0.72 - 1.12 mm in vertical, 0.56 - 0.94 mm in sagittal and 0.39- 0.58 mm in transversal planes. Conclusion: Intraoperative control of the positioning of osteotomized MMC fragments with computer navigation significantly simplifies the procedure during surgery, reduces surgical time and gives satisfactory aesthetic results in occlusion restoration.

Key words: computer navigation, virtual planning, orthognathic surgery, occlusal splint, asymmetric deformation.

Ссылка для цитирования: Митрошенков П.Н., Митрошенков П.П., Пелишенко Т.Г. Устранение врожденных аномалий лицевого скелета с использованием систем компьютерной навигации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 55-62.

Устранение врожденных аномалий лицевого скелета является актуальной проблемой в современной челюстно-лицевой хирургии. По данным отечественной и зарубежной литературы, 75-

80% пациентов с врожденными аномалиями прикуса, обратившихся к челюстно-лицевому хирургу, в первую очередь желают получить не функциональный, а эстетический результат от комбиниро-



Рис.1 Интраоперационный контроль положения остеотомированных фрагментов лицевого скелета в навигационной станции «Stryker CranialMap CMF Version 2.0» (Stryker, США)

ванного лечения, поэтому результат хирургического лечения во многом зависит от точности перемещения и позиционирования остеотомированных фрагментов лицевого скелета [1].

В настоящее время в ортогнатической хирургии для интраоперационного контроля перемещений остеотомированных фрагментов применяются окклюзионные сплинты. Однако данный метод не лишен недостатков. В первую очередь это связано с погрешностями на этапе моделирования окклюзионных сплинтов [2]. Также данный метод интраоперационного контроля не позволяет оценить положение остеотомированных фрагментов в трехмерном пространстве в операционной ране. Данные исследований, проведенных иностранными авторами, свидетельствуют о том, что компьютерная навигация является перспективным методом интраоперационного контроля [3,4].

Цель данного исследования - оценить клиническую универсальность и точность компьютерной навигации в ортогнатической хирургии.

Материалы и методы

В ходе данного исследования в отделении ЛОР и ЧЛХ «Клинической больницы №1» УДП РФ было оперировано 30 пациентов в возрасте от 21 года до 35 лет (20 женщин и 10 мужчин) с врожденными аномалиями лицевого скелета (10 пациентов с аномалией прикуса III скелетного класса, 9 пациентов с аномалией прикуса II скелетного класса, 11 пациентов с гемифациальной микросомией). Все пациенты были оперированы в плановом порядке, под общим обезболиванием.

Диагностический комплекс включал в себя: телерентгенограммы (ТРГ) в прямой и боковой про-

екциях с расчетом линейных и угловых параметров лица в цефалометрической программе «Dolphin Imaging», мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) лицевого скелета по стандартной методике.

Помимо этого, пациентам изготавливались гипсовые модели верхней и нижней челюсти с последующей гипсовкой их в артикулятор. Для создания виртуальной модели гипсовые модели челюстей сканировались в аппарате «Autoscan DS-EX Pro» (Shining 3D, Китай) с последующим переводом их изображений в STL-формат. Это способствовало получению более точных окклюзионных поверхностей зубных рядов верхней и нижней челюсти, которые зачастую плохо визуализируются на МСКТ из-за наличия артефактов от металлических ортодонтических конструкций. Виртуальные модели зубных рядов встраивались в трехмерную модель черепа пациентов на этапе планирования.

В 5 клинических случаях виртуальное предоперационное планирование выполнялось в программном обеспечении «Planner Launcher» (Polygonmed, Россия). В остальных случаях (25 пациентов) данный этап выполнялся в цефалометрической программе «Dolphin Imaging» и в 3D-редакторе «Blender 2.79». В последующем полученная виртуальная модель импортировалась в навигационную станцию.

Для интраоперационного контроля положения остеотомированных фрагментов использовались оптические навигационные станции «BrainLab 18070 Kick» (BrainLab, Германия) и «Stryker CranialMap CMF Version 2.0» (Stryker, США) (рис.1).

Реперные точки, используемые на этапе регистрации головы и для сравнительного анализа при совмещении предоперационной и послеоперационной 3D-моделей

Реперные точки	Определение
A	Точка максимальной вогнутости альвеолярного отростка верхней челюсти по средней линии
U1 (L, R)	Медиальный угол режущей поверхности центрального резца (слева, справа)
U6 (L, R)	Мезиально-щечная поверхность коронковой части первого моляра (слева, справа)

В послеоперационном периоде с целью контроля положения перемещенных фрагментов повторно выполнялась МСКТ лицевого отдела черепа. Сравнительный анализ результатов лечения проводился путем совмещения предоперационной виртуальной модели и послеоперационной модели в вертикальной (FHP), трансверсальной (MSP) и сагиттальной (COP) плоскостях. Процедура совмещения выполнялась в программном обеспечении навигационной станции или в 3D-редакторах «Blender 2.79» и «Planner Launcher».

Принцип данной процедуры заключался в сопоставлении линейных параметров положения реперных точек на виртуальной и послеоперационной моделях (T0-T1) относительно плоскостей FHP, MSP и COP (рис.2). Для анализа совмещения использовались следующие реперные точки: A, U1L, U1R, U6L, U6R (табл.1).

Для оценки достоверности различий между линейными расстояниями на виртуальной и контрольной послеоперационной моделях был использован суммарный тест Wilcoxon. Отклонения менее 0.05 были признаны как значительные. На основе статистического анализа полученных дан-

ных высчитывали коэффициент персональной корреляции и выполняли линейный регрессивный анализ для идентифицирования возможных различий между T0 и T1.

Результаты и обсуждение

Все ортогнатические операции, выполненные с использованием интраоперационного контроля с помощью компьютерной навигации, проведены с хорошими функциональными и эстетическими результатами. длительность оперативного вмешательства составила в среднем около 181 мин (150 – 210 мин). Процедура регистрации головы пациента перед началом операции выполнялась по стандартной методике с использованием реперных точек и естественных анатомических ориентиров, обозначенных на предоперационной виртуальной модели. Среднее время процедуры регистрации составило 5 мин (3–8 мин). При этом среднее значение погрешности точности регистрации (TRE) составило 0.9 ± 0.18 мм. Данные сравнительного анализа положения реперных точек на виртуальной и послеоперационной моделях относительно среднесагиттальной (MSP), коронарной (COP) плоскостей и Франкфуртской горизонтали (FHP) представлены в табл 2. Абсолютные значения различий между реальными и планируемыми перемещениями верхней челюсти находились в диапазоне от 0.72 до 1.12 мм в вертикальной, от 0.56 до 0.94 мм в сагиттальной и от 0.39 до 0.58 мм в трансверсальной плоскостях. Статистический анализ показал незначительные различия между трехмерным планированием и реальным результатом операции в любом направлении ($p > 0.05$).

Результаты данного исследования показали высокую точность с низкими значениями погрешностей процедуры регистрации головы пациента в навигационной станции с использованием реперных точек в виде естественных анатомических ориентиров на твердых тканях. Необходимо отметить, что большинство авторов указывают на достаточно высокую точность при регистрации в эксперименте на синтетической модели черепа. Так, по данным Y. Sun и соавт. в эксперименте при использовании 6 анатомических ориентиров на твердых тканях с

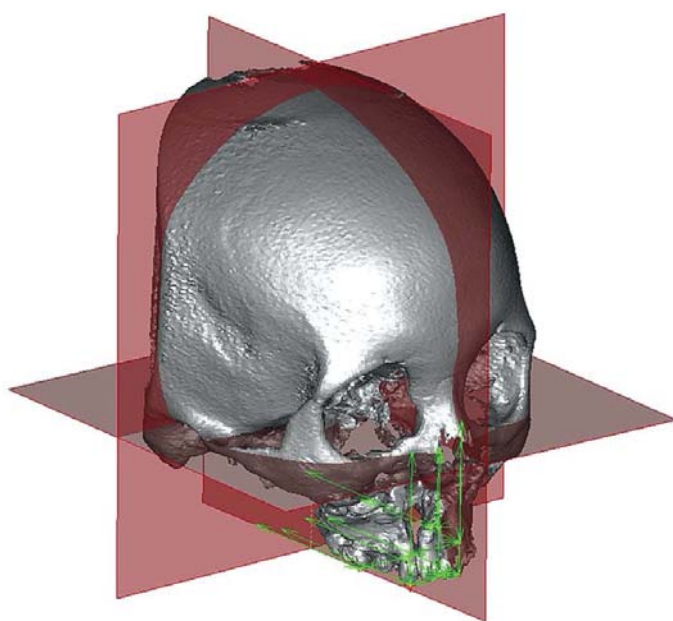


Рис.2 Проецирование реперных точек на модели относительно Франкфуртской горизонтали (FHP), медиосагиттальной (MSP) и коронарной (COP) плоскостей.

Сравнительный анализ положения реперных точек на виртуальной и постоперационной моделях относительно средне-сагиттальной, коронарной плоскостей и Франкфуртской горизонтали

Расстояние, мм	Виртуальная модель (T0), мм			Постоперационный результат (T1), мм			Разность (T0-T1), мм			p
	среднее значение	Min	Max	среднее значение	Min	Max	среднее значение	Min	Max	
Относительно Франкфуртской горизонтали (FHP)										
A	32.81	28.40	36.71	32.88	27.12	37.09	0.84	0.02	1.40	0.89
U1	54.86	49.27	62.66	54.40	48.13	62.84	0.72	0.05	1.44	0.50
U6L	52.85	47.51	57.12	52.82	48.30	57.14	1.12	0.38	2.01	0.69
U6R	52.08	47.87	55.43	52.57	48.87	56.18	1.07	0.18	1.21	0.14
Относительно среднесагиттальной плоскости (MSP)										
A	1.05	0.56	1.35	0.93	0.48	1.68	0.44	0.04	0.72	0.69
U1	1.35	0.14	1.96	1.28	0.23	2.78	0.58	0.11	1.29	0.89
U6L	27.68	24.87	29.91	28.06	24.91	29.75	0.46	0.04	1.20	0.22
U6R	27.29	23.93	29.19	27.19	24.19	29.02	0.43	0.24	0.73	0.69
Относительно коронарной плоскости (COP)										
A	68.51	61.79	73.94	68.13	62.47	73.52	0.65	0.42	1.13	0.35
U1	71.62	61.67	80.40	71.63	61.90	80.77	0.56	0.23	0.97	0.89
U6L	43.80	30.80	53.99	44.42	30.59	55.59	0.71	0.09	1.60	0.14
U6R	44.01	32.16	50.88	43.81	32.84	49.04	0.86	0.12	1.84	0.79

85 точками-мишенями в области средней зоны лица среднее TRE составило 0.93 мм. В то же время, по данным Н.Т. Lübbers и соавт. при регистрации синтетической модели в эксперименте среднее TRE составило 1 мм, независимо от способа регистрации. При этом многие авторы отмечают, что при использовании компьютерной навигации в клинической практике погрешность при выполнении процедуры регистрации головы пациента может увеличиваться до 1.07 ± 0.18 мм против 0.6 ± 0.27 мм в эксперименте [2,5,6]. В то же время большинство исследователей считают данную погрешность клинически приемлемой, так как ее величина не влияет на хирургическую точность. Кроме того, различными исследованиями установлено, что естественные анатомические ориентиры на лицевом скелете в проекции передней носовой ости и на буграх зубов наиболее удобны для выполнения процедуры регистрации [2,3,7]. В данном клиническом исследовании при выполнении стандартной процедуры регистрации, помимо мягкотканых анатомических ориентиров, мы использовали 4 анатомических ориентира на лицевом скелете, которые позволили достичь приемлемой погрешности регистрации 0.9 ± 0.18 мм, что не противоречило большинству исследований и существенно не влияло на хирургическую точность.

Следует отметить, что в современных публикациях, посвященных данной проблеме, нет точного определения максимальной точности и минимальной погрешности при использовании компьютерной навигации в ортогнатической хирургии. Как правило, разница между линейными параметрами виртуальной и постоперационной моделей (T0-T1) в 1.5 мм используется как приемлемый клинический стандарт, который существенным образом не влияет на функциональный и эстетический результат операции и не заметен при визуальном клиническом осмотре [1,4,5,10].

По данным нашего клинического исследования различия между перемещениями остеотомированных фрагментов на виртуальной модели и контрольной послеоперационной 3D-модели черепа оперированных пациентов (T1-T0) были незначительными (см. табл.2). При этом максимальная погрешность по реперным точкам на твердых тканях отмечалась в вертикальной плоскости, т.е. относительно FHP, и колебалась значения в диапазоне от 0.72 до 1.12 мм ($p > 0.05$). В трансверсальной и сагиттальной плоскостях средние значения погрешности были менее 1 мм и находились в диапазоне 0.39 – 0.58 и 0.56–0.94 мм соответственно. Полученные значения средней погрешности T1-T0 в нашем клиническом исследовании сопоставимы с данными экспериментальных исследований по ис-

пользованию компьютерной навигации на пластиковых моделях, опубликованными ранее другими исследователями [2,8,9]. Так, по результатам исследования Н.В.Чанг, проведенного *in vitro*, средние значения погрешности в вертикальной плоскости составили 0.92 ± 0.84 мм, в трансверсальной плоскости – 0.87 ± 0.96 мм и в сагиттальной плоскости – 0.89 ± 0.53 мм. В то же время при клиническом применении метода интраоперационной компьютерной навигации средние значения погрешности составили 1.39 ± 1.11 мм в вертикальной, 0.96 ± 0.60 мм в трансверсальной и 2.12 ± 1.82 мм в сагиттальной плоскостях. Авторы объясняли данное повышение погрешности отсутствием межчелюстной фиксации в послеоперационном периоде и отсроченным выполнением контрольной МСКТ через 1 нед после оперативного вмешательства, что могло привести к потере вторичной репозиции ММС и его смещению кзади и книзу под действием мимической и жевательной мускулатуры [2]. Данные факторы были приняты во внимание в нашем исследовании, поэтому контрольная МСКТ выполнялась через 24 ч после операции при сохранении межчелюстной эластичной фиксации в течение первых 3 нед послеоперационного периода. Это позволило исключить функциональные факторы, способствующие потере вторичной репозиции ММС в послеоперационном периоде, и визуализировать положение остеотомированных фрагментов верхней челюсти при контрольном исследовании максимально приближено к их позиционированию во время оперативного вмешательства под контролем навигации. Поэтому значения Т1 в реперных точках при совмещении виртуальной предоперационной и контрольной 3D-моделей были сопоставимы с данными интраоперационной навигации.

Еще одним возможным источником увеличения погрешности могут быть артефакты из-за брекетов и металлических реставраций в полости рта, которые могут исказить изображение лицевого скелета при определении положения реперных точек на этапе виртуального планирования. При этом данный эффект искажений больше визуализируется при выполнении КЛКТ, чем при исследовании с использованием МСКТ. Этим объясняется относительно низкая внутри- и межисследовательская достоверность, на что указывает М.Ж. Зинсер. Поэтому на этапе предоперационного планирования и послеоперационного контрольного обследования мы использовали только МСКТ лицевого скелета без ортодонтических дуг.

Анализ погрешности в позиционировании остеотомированных фрагментов на совмещенной модели показывает, что ее наибольшие значения



Рис.3. Цветовая индикация погрешности позиционирования при совмещении виртуальной и послеоперационной моделей в цветной визуализации (зеленый – 0-0.5 мм, желтый – 0.6-1.2 мм, коричневый – 1.2-1.8 мм, красный – 1.8-2.4 мм и фиолетовый – 2.4-3 мм).

были в дистальных отделах верхней и нижней челюстей (рис. 3), т.е. на максимальном отдалении от области регистрации реперных точек.

Так, в области жевательной группы зубов верхней челюсти и латеральной стенки верхнечелюстного синуса показатель погрешности был в пределах 1.2-1.8 мм (на рис.3 данная область окрашена коричневым цветом) по отношению ко всем трем плоскостям проецирования. По мере приближения в область реперных точек (U6, U1 и A) значение погрешности перемещалось в диапазон от 0 до 0.6 мм по цветной шкале (зеленый и желтый цвет). Минимальные значения погрешности были в реперных точках A и U1, находясь в диапазоне от 0.44 до 0.65 мм по отношению к трансверсальной и сагиттальной плоскостям (см. табл.2). В вертикальной плоскости этот показатель был незначительно выше (0.84 и 0.72 мм соответственно). В реперных точках U6 значение погрешности в трансверсальной плоскости не превышало значений погрешности в реперных точках A и U1 (0.43–0.46 мм). Следует отметить, что в сагиттальной плоскости погрешность в точках U6 была в диапазоне 0.71–0.86 мм, превышая аналогичные параметры в точках A и U1 на 0.15–0.20 мм. В вертикальной плоскости погрешность в этих точках составила 1.07–1.12 мм. Увеличение величины погрешности в точках U6 относительно плоскостей ГНР и СОР по сравнению с аналогичным параметром в точках A и U1 связано, по нашему мнению, с особенностями техники остеотомии верхней челюсти по Фор 1 и фиксации остеотомированного фрагмента, а именно: сложной конфигурацией плоскости остеотомии в вертикальной и сагитталь-



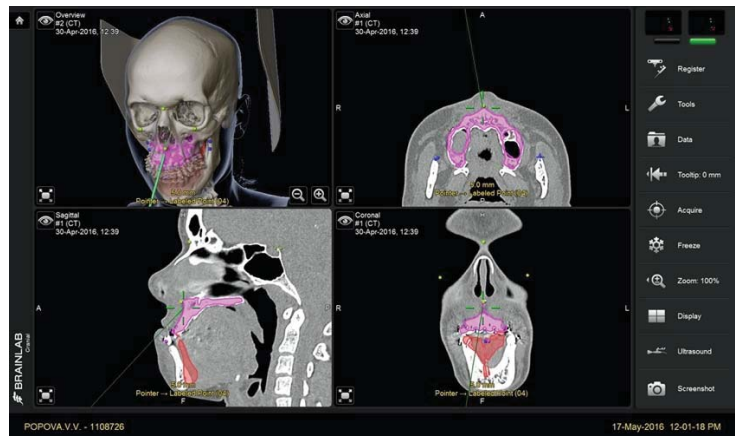
а



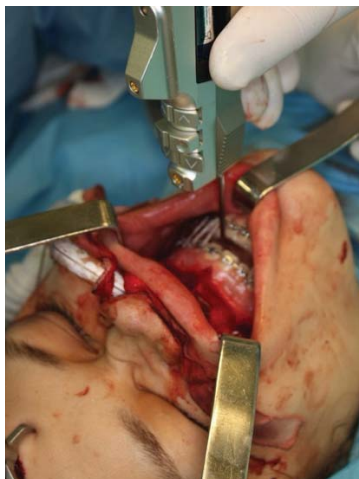
б



в



г



д



е



ж

Рис.4. Клинический пример устранения асимметричной деформации прикуса III класса с использованием интраоперационной компьютерной навигации: а – вид пациентки до операции; б – вид прикуса до операции; в – этап фиксации трекера; г – интраоперационный контроль положения реперных точек; д – фиксация трекера на реперной точке в операционной ране; е – вид пациентки через 1 мес после операции; ж – состояние прикуса после операции.

ной проекции, невозможностью достижения абсолютной стабильности фиксации остеотомированного фрагмента верхней челюсти в дистальных отделах. Фиксация ММС к верхней челюсти технически возможна только по скуловому и носолобному контрфорсам, т.е. только в передней трети средней зоны лица относительно сагиттальной плоскости. Помимо этого, необходимость ротации ММС в горизонтальной и вертикальной плоскостях, особенно при асимметричных деформациях, способствует возникновению костных диастазов по линии остеотомии, особенно в дистальных отделах остеотомированного фрагмента верхней челюсти. Поэтому абсолютная стабильность костных фрагментов возможна только по носолобному контрфорсу, т.е. в реперных точках А и U1 [10,11]. В дистальных отделах стабильность фиксации относительная, что способствует смещению костных фрагментов в послеоперационном периоде и увеличению значений погрешности позиционирования (Т1-Т0) относительно виртуальной предоперационной модели, что подтверждается данными других исследований [2,3].

По результатам нашего исследования средние значения погрешности не превышали 1 мм и не приводили к нарушениям эстетических пропорций лица в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, а несоответствия по прикусу в дистальных отделах ММС, выявленные при послеоперационном контроле, легко устранялись на завершающем ортодонтическом этапе лечения. Суммарный тест Wilcoxon показал незначительные различия между виртуальным планом и реальным результатом ($p>0.05$).

Следует отметить, что до настоящего времени некоторыми исследователями высказывается мнение о том, что при использовании компьютерной навигации необходимо дополнительное время для выполнения процедуры регистрации головы пациента на этапе начала операции, которое может значительно увеличивать длительность оперативного вмешательства [1,4]. Данное исследование показывает, что при достаточном опыте и наличии практических навыков выполнения процедуры регистрации это занимает в среднем не более 5 мин, даже в случае возникновения необходимости перерегистрации головы пациента на этапах операции, что существенно не влияло на общую длительность оперативного вмешательства.

На рис.4 представлен клинический пример устранения асимметричной деформации прикуса III класса у пациентки В., 28 лет, под контролем интраоперационной компьютерной навигации «BrainLab 18070 Kick» (BrainLab, Германия). В данном клиническом случае выполнена остеото-

мия верхней челюсти по Le Fort I и билатеральная сплитостеотомия нижней челюсти (BSSO). Динамическая регистрационная рамка (трекер) фиксировалась в лобной области с использованием монокортикального винта (рис.4, в). Интраоперационный контроль выполнялся по реперным точкам А, U1L, U1R, U6L, U6R с отображением положения поинтера на виртуальной предоперационной модели в режиме on-line (рис.4, г, д). В представленном клиническом случае получен хороший функциональный и эстетический результат лечения (рис.4 а, б, е, ж).

Заключение

Таким образом, интраоперационный контроль положения остеотомированных фрагментов ММС с использованием компьютерной навигации в ортогнатической хирургии позволяет значительно упростить процедуру позиционирования остеотомированных фрагментов во время операции, сократить длительность оперативного вмешательства, получить удовлетворительный эстетический результат лечения с восстановлением окклюзии.

Выводы:

1. При использовании оптических систем навигации для повышения точности регистрации головы пациента необходимо комбинировать мягкотканые анатомические ориентиры с анатомическими ориентирами на твердых тканях лица. Для этого достаточно использовать 6 таких ориентиров в виде точек А, U1 (R, L) и U6 (R, L).
2. Интраоперационный контроль положения ММС необходимо осуществлять по реперным точкам на остеотомированном фрагменте верхней челюсти, так как контроль перемещений нижней челюсти не информативен в виду ее мобильности.
3. Значения средней погрешности линейных параметров позиционирования ММС с использованием компьютерной навигации демонстрируют клинически приемлемую точность интраоперационного навигирования.

Литература

1. Bell R. B. Computer planning and intraoperative navigation in cranio-maxillofacial surgery // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. – 2010. – V. 22. – №. 1. – P. 135-156. doi: 10.1016/j.coms.2009.10.010
2. Chang H. W. et al. Intraoperative navigation for single-splint two-jaw orthognathic surgery: From model to actual surgery // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2015. – V. 43. – №. 7. – P. 1119-1126. doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.009
3. Sun Y. et al. The accuracy of image-guided navigation for maxillary positioning in bimaxillary surgery // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2014. – V. 25. – №. 3. – P. 1095-1099. doi: 10.1097/scs.0000000000000633
4. Bobek S. L. Applications of navigation for orthognathic surgery // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. – 2014. – V. 26. – №. 4. – P. 587-598. doi: 10.1016/j.coms.2009.10.010

5. Van den Bempt M. et al. Toward a higher accuracy in orthognathic surgery by using intraoperative computer navigation, 3D surgical guides, and/or customized osteosynthesis plates: a systematic review // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2018. – V. 46. – №. 12. – P. 2108-2119. doi: 10.1016/j.jcms.2018.10.012

6. L bbers H. T. et al. The influence of involuntary facial movements on craniofacial anthropometry: a survey using a three-dimensional photographic system // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2012. – V. 50. – №. 2. – P. 171-175. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.12.002

7. Sun Y. et al. Validation of anatomical landmarks-based registration for image-guided surgery: an in-vitro study // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2013. – V. 41. – №. 6. – P. 522-526. doi: 10.1016/j.jcms.2012.11.017

8. Chang H. W. et al. Intraoperative navigation for single-splint two-jaw orthognathic surgery: From model to actual surgery // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2015. – V. 43. – №. 7. – P. 1119-1126. doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.009

9. Li B. et al. A new method of surgical navigation for orthognathic surgery: optical tracking guided free-hand repositioning of the maxillomandibular complex // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2014. – V. 25. – №. 2. – P. 406-411. doi: 10.1097/scs.0000000000000673

10. Zinser M. J. et al. Computer-assisted orthognathic surgery: waferless maxillary positioning, versatility, and accuracy of an image-guided visualisation display // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2013. – V. 51. – №. 8. – P. 827-833. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.06.014

11. Lee S. J. et al. Virtual skeletal complex model-and landmark-guided orthognathic surgery system // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2016. – V. 44. – №. 5. – P. 557-568. doi: 10.1016/j.jcms.2016.02.009

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА У ПАЦИЕНТОВ С ФУРУНКУЛАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДАХ К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

И.О. Походенько-Чудакова^{1*}, М.С. Флерьянович², Е.А. Карпенко²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск

²Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Витебск

A COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF CYTOLOGICAL PICTURE OF AN INFECTIOUS- INFLAMMATORY FOCUS IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL FURUNCLES UNDER VARIOUS APPROACHES TO POSTOPERATIVE TREATMENT

I.O. Pohodenko-Chudakova^{1*}, M.S. Fleryanovitch², E.A. Karpenko²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,

²Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

E-mail: ip-c@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – провести сравнительную оценку динамики цитологической картины инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при стандартном комплексе послеоперационного лечения и при включении в его состав рефлексотерапии.

Обследовали 40 пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области, разделенных на две группы. Каждая из них включала 10 мужчин и 10 женщин. В день поступления всем пациентам проводили первичную хирургическую обработку инфекционно-воспалительного очага с последующими ежедневными перевязками и комплексной противовоспалительной терапией. Пациентам группы 1 после купирования острого воспаления проводили ультравысокочастотную терапию, лицам группы 2 - рефлексотерапию. Оценка динамики раневого процесса, протекающего в инфекционно-воспалительном очаге, проводили с помощью цитологического исследования и морфометрии.

Цитологический анализ инфекционно-воспалительного очага пациентов группы 2 на 5-е сутки после операции показал статистически значимое уменьшение числа нейтрофильных лейкоцитов 65.0 (58.5-71.0). Среднее число лимфоцитов составило 10.0 (8.0-11.0) %. Имело место статистически значимое изменение содержания нейтрофильных лейкоцитов ($p=0.021679$). В полях зрения присутствовали деструктивные лейкоциты 0.5 (0-1.0) ($p=0.000089$). С 1-х по 5-е сутки констатировали достоверное снижение показателя ($p=0.000089$). Также указанный срок характеризовался появлением клеток эпителия 3.0 (2.0-4.0).

Цитологический анализ инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области можно использовать для прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности лечения. Положительный результат у лиц группы 2 может быть отнесен на счет использования рефлексотерапии, что является основанием для более широкого ее внедрения в состав комплексного лечения у пациентов данной категории.

Ключевые слова: цитологическая картина, инфекционно-воспалительный очаг, фурункул, послеоперационное лечение, рефлексотерапия.

Abstract

Purpose. To make a comparative assessment of the dynamics of cytological picture of an infectious and inflammatory focus in patients with maxillofacial furuncles under conventional postoperative therapy with acupuncture being included into it.

Materials and methods. 40 patients with maxillofacial furuncles were divided into two groups. Each group consisted of 10 men and 10 women. On admission, all patients had the primary surgical treatment of their infectious-inflammatory foci which was followed by daily dressings and complex anti-inflammatory therapy. In Group 1, patients had ultra-high frequency therapy after the resorption of acute inflammatory process; in Group 2, patients had acupuncture therapy. Dynamics of the wound process in infectious-inflammatory foci was assessed with cytologic and morphometry testings.

Results. On day 5 after surgery, the cytological analysis of infectious-inflammatory foci in Group 2 showed a statistically significant decrease in neutrophilic leukocytes 65.0 (58.5-71). The average number of lymphocytes was 10 (8-11)

%. There was a statistically significant change in the level of neutrophilic leukocytes ($p=0.021679$). Destructive white blood cells were seen in sight 0.5 (0-1) ($p=0.000089$). A significant decrease of the indicator ($p=0.000089$) was seen from the first till the fifth day. This period was also characterized with 3 (2.0-4.0) epithelial cells.

Conclusion. The cytological analysis of infectious-inflammatory foci in patients with maxillofacial furuncles may be used for predicting the disease course and evaluating the effectiveness of treatment. The obtained positive results in Group 2 can be attributed to acupuncture what may advocate for its wider application as a component of complex therapy in this category of patients.

Key words: cytological picture, infectious-inflammatory focus, furuncle, postoperative treatment, acupuncture.

Ссылка для цитирования: Походенько-Чудакова И.О., Флерьянович М.С., Карпенко Е.А. Сравнительная оценка динамики цитологической картины инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при различных подходах к послеоперационному лечению. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 63-68.

По данным специальной литературы последних лет, фурункулы занимают одну из лидирующих позиций в общем числе инфекционно-воспалительных заболеваний неондонтогенного генеза челюстно-лицевой области. Особо следует подчеркнуть тот факт, что на сегодня отсутствует тенденция к уменьшению числа тяжелых осложнений при данных патологических процессах [1-3].

По объему финансовых расходов на стационарное лечение фурункулы занимают также одно из лидирующих мест [4].

На современном этапе лечение фурункулов челюстно-лицевой области включает две базовые составляющие: первичную хирургическую обработку инфекционно-воспалительного очага (ИВО) и послеоперационное комплексное лечение. Последнее предусматривает ежедневные перевязки, назначение антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия, десенсибилизирующих препаратов [5,6]. После купирования острой фазы воспалительного процесса, как правило, назначают физиотерапевтическое лечение, которое может быть представлено воздействием ультравысокочастотного магнитного поля в атермической дозе, ультрафиолетовым облучением, флюктуоризацией первой формой тока в течение 8-10 мин или микроволновой терапией излучателями малой площади [4,7].

В то же время стоматологу-хирургу следует уделять особое внимание терапии гнойной раны, поскольку от длительности заживления зависит как продолжительность нетрудоспособности пациента, так и непосредственный и отдаленный результаты лечения, что в целом не может не отражаться на качестве жизни пациента [8]. При этом важным условием эффективного лечения является своевременный контроль динамики течения локального воспалительного процесса [7,9].

Одним из наиболее доступных и информативных методов контроля является цитологический анализ мазков-отпечатков, с помощью которого можно проследить динамику течения инфекционно-воспалительного процесса (ИВП),

основываясь на обнаружении определенных видов клеток на различных сроках раневого процесса. Это позволяет не только оценить эффективность проводимого лечения, но и при необходимости выполнить своевременную его коррекцию [10].

Цель исследования – провести сравнительную оценку динамики цитологической картины инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при стандартном комплексе послеоперационного лечения и при включении в его состав рефлексотерапии.

Материалы и методы

Обследовали 40 пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области и шеи, находившихся на стационарном лечении в гнойном стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница». Все пациенты были разделены на две равные по числу и половому составу группы. Первая и вторая группы включали по 10 мужчин и 10 женщин. Средний возраст представителей группы 1 равнялся 31.0 (29.0-44.0) и 30.0 (25.0-35.0), года соответственно. Средний возраст лиц мужского пола группы 2 равнялся 26.0 (20.0-45.0) года, а женщин – 30.5 (26.0-36.0) года.

Все пациенты обратились за помощью в приемный покой через 24 часа с момента появления первых признаков воспаления. Средняя продолжительность лечения пациентов данной категории в стационаре составила 6.0 (5-7) койко-дня.

В день поступления всем пациентам с диагнозом фурункул челюстно-лицевой области или шеи проводили первичную хирургическую обработку (ПХО) ИВО с последующими ежедневными перевязками (местным лечением раневого процесса), предусматривающими антисептическую обработку раны 3% раствором перекиси водорода и 0.05% раствором хлоргексидина биглюконата, замену дренажа. Кроме того, пациентам назначали комплексную противовоспалительную терапию в строгом соответствии с клиническими протоколами [5]. Пациентам группы 1 после купирования призна-

ков острого воспалительного процесса проводили процедуры УВЧ-терапии на заинтересованную область. Представителям группы 2 после проведения операции с первого дня пребывания в стационаре назначали курс рефлексотерапии.

Оценку динамики раневого процесса, протекающего в ИВО, проводили с применением метода поверхностной биопсии [11]. Забор материала для исследования осуществляли путем легкого соскоба из раны гладилкой (или шпателем). Полученную клеточную суспензию переносили на предварительно обезжиренное предметное стекло, равномерно распределяя тонким слоем, фиксировали в течение 10 мин в метаноле и окрашивали по Романовскому – Гимзе по общепринятой методике [2]. Микроскопию окрашенных мазков проводили на оптическом микроскопе Olympus BX40 с видеовыходом под иммерсией (окуляр *10, объектив *100). Подсчет клеток в каждом препарате осуществляли в 10 полях зрения. При этом общее количество клеток делили на число полей и получали среднее значение. Мазки для исследования клеточных реакций, протекающих в воспалительном очаге, брали на 1, 3 и 5-е сутки после проведения первичной хирургической обработки ИВО.

Полученные данные исследования обрабатывали статистически с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовали непараметрические критерии описательной статистики – медиану и квартили. Для оценки различий значений между независимыми переменными применяли ранговый знаковый тест Вилкоксона (Wilcoxon).

Результаты и обсуждение

Всем пациентам в день поступления были проведены все обязательные клинические и лабораторные обследования, включая общий анализ крови [5]. Цитологический анализ мазков-отпечатков из воспалительного очага показал наличие следующих видов клеток: нейтрофильных лейкоцитов (часть из которых находилась в состоянии фагоцитоза – большое число экстрацеллюлярных сетей, «нейтрофильных ловушек», а часть – на различных стадиях разрушения), эозинофилов; лимфоцитов; макрофагов; единичных фиброцитов и фибробластов.

При микроскопическом исследовании мазков-отпечатков у пациентов из группы 1, взятых в 1-е сутки после проведения ПХО, большая часть клеток была представлена нейтрофильными лейкоцитами, среднее число которых составляло 54.0 (50.0-59.0) в одном поле зрения, что указывает на миграционную активность макрофагов в очаг воспаления и характерно для развития начальной фазы воспаления.

При этом, содержание лимфоцитов в среднем в одном поле зрения составило 7.0 (6.0-9.0)% (см. рисунок 1, А). Пониженное содержание лимфоцитов указывает на наличие острого инфекционного процесса в организме [4, 12].

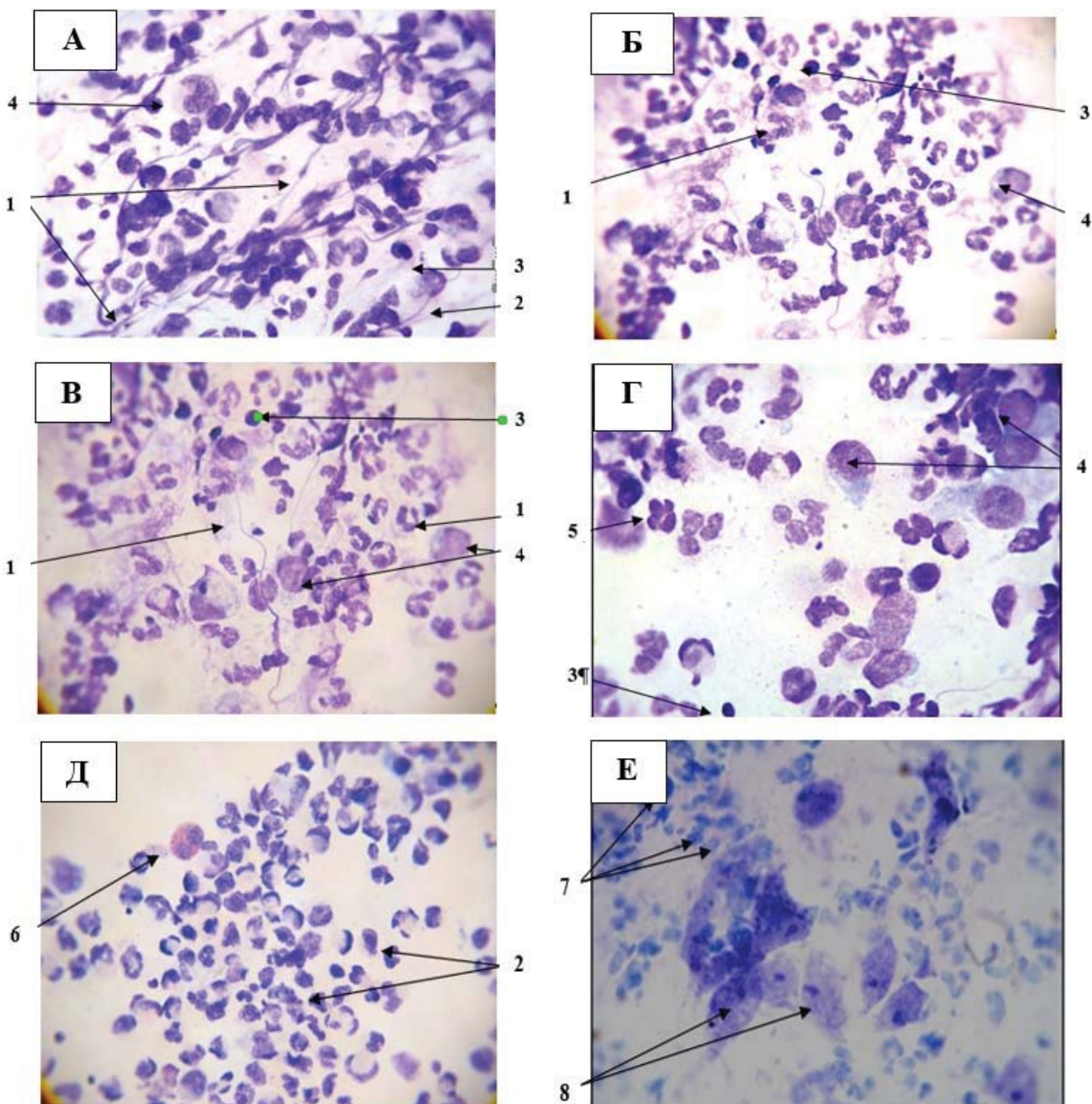
Необходимо отметить, что в относительно большом количестве в мазках-отпечатках визуализировались деструктивные лейкоциты – 9 (7-10)% от общего числа клеток. Данный факт указывает на то, что в очаге активно идет процесс фагоцитоза, но объем поврежденных и мертвых компонентов внеклеточного матрикса велик, поэтому часть заполненных клеточным детритом нейтрофилов погибает [4,9] (см. рисунок 1, А).

Наличие макрофагов – в среднем 2 (1-2,5) в одном поле зрения в цитограмме соскобов также указывало на протекающие процессы фагоцитоза [9,12] (см. рисунок 1, А).

Цитологическое исследование мазков-отпечатков у пациентов, получивших курс рефлексотерапии, взятых в 1-е сутки после проведения ПХО, свидетельствовало, что большая часть клеток была представлена нейтрофильными лейкоцитами, медиана равнялась 58 (55-63) в одном поле зрения. Это указывает на миграционную активность макрофагов в очаг воспаления и характерно для развития начальной фазы воспаления. При этом среди различных форм нейтрофилов отчетливо наблюдались лимфоциты – 11,5 (9-14) % в среднем в одном поле зрения. Пониженное содержание лимфоцитов, по сравнению с нормой указывает на наличие острого инфекционного процесса в организме [4,12].

Необходимо отметить, что в относительно большом количестве в мазках-отпечатках визуализировались дегенерирующие лейкоциты – 11.5 (9-16)% от общего числа клеток. Данный факт указывает на то, что ИВО активно идет процесс фагоцитоза. Однако объем поврежденных и мертвых компонентов внеклеточного матрикса остается значительным, что объясняет гибель части нейтрофилов, заполненных клеточным детритом [4,9,12]. Присутствие макрофагов – в среднем 2 (1-2) в одном поле зрения в цитограмме соскобов также свидетельствует о протекающих процессах фагоцитоза [9,12] (см. рисунок 1, Б).

На 3-и сутки после ПХО инфекционно-воспалительного очага у пациентов группы 1 с фурункулами челюстно-лицевой области результаты цитологического анализа были следующие. Содержание нейтрофильных лейкоцитов в сравнении с первым днем статистически значимо увеличилось и составляло 68 (65-72) ($p=0.000089$) клеток в поле зрения. При этом содержание сегментоядерных форм было 84 (82-88) %, а палочкоя-



1 – нейтрофилы в состоянии фагоцитоза; 2 – погибающие нейтрофилы (гнойные тельца); 3 – лимфоциты; 4 – макрофаги; 5 – палочкоядерные нейтрофилы; 6 – базофильные гранулоциты; 7 – нейтрофильные лейкоциты; 8 – клетки эпителия.

Рис. 1А – клеточная картина соскоба из ИВО, взятого у пациента группы 1 на 1-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$); **Б** – клеточная картина соскоба из ИВО, взятого у пациента группы 2 на 1-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$); **В** – клеточная картина соскоба из ИВО, взятого у пациента группы 1 на 3-и сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$); **Г** – клеточная картина соскоба из ИВО, взятого у пациента группы 2 на 3-и сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$); **Д** – наличие базофилов в соскобе, взятом у пациента группы 1 на 5-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$); **Е** – цитологическая картина соскоба, взятого у пациента группы 2 на 5-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$).

дерных – 2 (1-3)%. По сравнению с предыдущим сроком исследования в мазках была отмечена тенденция к увеличению лимфоцитов, а именно 11 (9-14)%, однако она не была статистически значима. Содержание макрофагов на 3-и сутки также статистически значимо не отличалось от первоначальных данных. Содержание погибающих лейкоцитов, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения статистически значимо снижалось, и составляло 3 (2-4) ($p=0.000089$) в поле зрения (см. рисунок 1, В), что указывало на постепенную

очистку раны от микробного загрязнения и детрита [4,9,12].

На 3-и сутки после первичной хирургической обработки ИВО у пациентов группы 2 результаты цитологического анализа демонстрировали, что содержание нейтрофильных лейкоцитов в сравнении с первым днем статистически значимо увеличилось и составляло 74 (69,5-78) ($p=0.000089$) клетки в поле зрения. По сравнению с предыдущим сроком исследования в мазках отмечали тенденцию к снижению числа лимфоцитов, а именно

5,5 (5-7)%, однако она не была статистически значима. Содержание макрофагов на 3-и сутки также статистически значимо не отличалось от первоначальных данных. Содержание погибающих лейкоцитов по сравнению с предыдущим сроком наблюдения статистически значимо снижалось и составило 6 (3,5-9) ($p=0.000581$) в поле зрения (см. рисунок 1, Г), что указывало на интенсивную очистку раны от микробного загрязнения и детрита [4,12,13].

Результаты цитологического анализа мазков-отпечатков ИВО пациентов группы 1 с фурункулами челюстно-лицевой области на 5-е сутки после проведения ПХО указывали на продолжающееся увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с предыдущим сроком исследования 72,0 (68,0-78,0), но оно не было статистически значимо. При этом, среднее количество сегментоядерных лейкоцитов составляло 86,5 (84-91)%, а палочкоядерных лейкоцитов – 2 (1-2)% и лимфоцитов 12 (10-14)%. Вышеуказанные показатели также не имели статистически значимых изменений. Среднее число макрофагов не отличались от такового на 3-и исследования, что указывает на достаточно высокую макрофагальную активность. При этом в мазках из ИВО отсутствовали деструктивные лейкоциты.

Следует обратить внимание на появление в морфологической картине соскобов у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области других видов гранулярных лейкоцитов – эозинофилов и базофилов, число которых составило 1 (1-1) и 1 (0,5-1) соответственно, что может свидетельствовать о реакции организма на прием антибиотиков или о проявлении аллергической реакции [2,4,9]. Среднее число макрофагов оставалось прежним по сравнению с 3-ми сутками исследования, что свидетельствовало об их высокой активности (см. рисунок 1, Д).

Результаты цитологического анализа мазков-отпечатков ИВО пациентов группы 2 на 5-е сутки после проведения ПХО показали статистически значимое уменьшение числа нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с предыдущим сроком исследования – 65 (58,5-71). При этом среднее количество лимфоцитов составило 10 (8-11) %, но не имело статистически значимых изменений. При этом следует подчеркнуть, что с 1-х по 5-е сутки наблюдения имели место статистически значимые изменения содержания нейтрофильных лейкоцитов ($p=0.021679$). Среднее число макрофагов оставалось прежним по сравнению с 3-ми сутками исследования, что указывает на достаточно высокую макрофагальную активность. При этом в мазках из ИВО присутствовали деструктивные лейкоци-

ты – 0,5 (0-2) ($p=0.000089$). Также с 1-х по 5-е сутки было констатировано статистически значимое снижение их показателя ($p=0.00089$).

Появление в морфологической картине мазков-отпечатков у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области гранулярных лейкоцитов – эозинофилов и базофилов в количестве 1 (0,5-1) и 1 (0,5-1,5) соответственно, может быть объяснено реакцией организма пациента на прием антибактериальных лекарственных средств или свидетельствовать о проявлении аллергической реакции [4,9,13]. При этом среднее число макрофагов оставалось прежним по сравнению с 3-ми сутками исследования, что указывает на их высокую активность.

Также 5-е сутки наблюдения цитологической картины ИВО у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области, получавших рефлексотерапию в дополнение к стандартному комплексному лечению, характеризуются появлением клеток эпителия – 3 (2-4) (см. рисунок 1 Е).

Заключение

Детальный цитологический анализ инфекционно-воспалительного очага в комплексе с другими клиническими исследованиями позволяет проводить более тщательный мониторинг течения заболевания и определять направленность процесса. Следовательно, данный вид исследований может быть использован у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области, как для прогнозирования течения данной патологии, так и для оценки эффективности проводимого лечения. Полученный положительный результат лечения у пациентов группы 2 может быть полностью отнесен на счет использования рефлексотерапии, что является основанием для более широкого ее внедрения в состав комплексного лечения у лиц с фурункулами челюстно-лицевой области и шеи в послеоперационном периоде.

Литература

1. Дрегалина А. А., Костина И. Н. Структура заболеваний челюстно-лицевой области среди жителей Свердловской области // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – №. 2. [Dregalkina A.A., Kostina I.N. The structure of diseases of the maxillofacial region among residents of Sverdlovsk region // Actual problems in dentistry (Act. Probl. In Dent.). – 2018. – V.14. – № 2. In Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-68-73.
2. Редько А. Н., Зобенко А. В. Стоимостные показатели лечения в условиях стационара пациентов с воспалительной патологией челюстно-лицевой области в Краснодарском крае // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 5. – С. 40-40. [Redko A.N., Zobenko A.V. Costs of treatment of the inflammatory pathology of the maxillofacial area in a hospital among the population of the Krasnodar territory // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern Probl. of Sci. and Educ.). – 2017. – № 5. – P. 40-40. In Russian]. Watanabe K., Toki N. Forinculo de la nariz

// *Acta Otorrinolaringológica Española*. — 2013. — V. 64. — №. 5. — P. 382-382. doi: 10.1016/j.otorri.2012.02.011.

3. Редько А. Н. и др. Оценка госпитализированной заболеваемости взрослого населения краснодарского края патологии челюстно-лицевой области // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2016. — №. 4. [Redko A.N. et al. The rate of hospital morbidity in the adult population with maxillofacial pathology in the Krasnodar region // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik (Kuban Sci. Med. Bull.)*. — 2016. №. 4. In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2016-4-98-102.

4. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области». Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 июля 2017 года № 80. — С. 179. — [Clinical Protocol «Diagnosis and treatment of patients with diseases of the maxillofacial region». Resolution № 80 of the Ministry of health of the Republic of Belarus dated 14 July 2017. — P. 179. In Russian]. URL: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_ЧЛХ_номт.%20М3%20РБ%20ом%2004.08.2017%20№80.pdf.

5. Ngui L. X. et al. Facial carbuncle—a new method of conservative surgical management plus irrigation with antibiotic-containing solution // *The Journal of Laryngology & Otology*. — 2017. — V. 131. — №. 9. — P. 830-833. doi: 10.1017/S0022215117000834.

6. Походенько-Чудакова И. О., Чешко Н. Н. Современная физиотерапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. — 2013. [Pohodenko-Chydakova I.O., Cheshko N.N. Modern physiotherapy in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region and neck. — 2013. In Russian].

7. Ernst B. P. et al. Atypical presentation of a treatment-resistant forehead skin furuncle // *HNO*. — 2014. — V. 62. — №. 11. — P. 818-820. doi: 10.1007/s00106-014-2909-2.

8. Сбойчаков В. Б. и др. С23 Основы микробиологии, вирусологии, иммунологии: учебник. — 2019. [Sboychakov V.B. et al. S23 Fundamentals of Microbiology, Virology, Immunology: textbook. — 2019. In Russian].

9. Захарова Н. М. и др. Возможности цитологического метода исследования в контроле и прогнозировании регенерации костной ткани при комплексном лечении остеомиелита у детей // *Детская хирургия*. — 2015. — Т. 19. — №. 3. [Zakharova N.M. et al. Potential of the cytological method for control and prediction of bone tissue regeneration in combined treatment of osteomyelitis in children // *Detskaja hirurgija (Detskaya khirurgiya)*. — 2015. — V.19 — №. 3. In Russian].

10. Камаев М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение // *М.: медицина*. — 1970. — С. 158. [Kamaev M. F. Infected wound and its treatment. Moscow: Medicine. — 1970. — P. 158. In Russian].

11. Edraki M. et al. Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds // *Advances in skin & wound care*. — 2014. — V. 27. — №. 7. — P. 317-323. doi: 10.1097/01.ASW.0000451061.85540.f9.

12. Григорьев К. И. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов // *Медицинская сестра*. — 2009. — №. 7. — С. 48-48. [Grigoriev K.I. Higgins K. Transcript of clinical laboratory tests // *Medical nurse*. — 2009. — №. 7. — P. 48-48. In Russian].

РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 2 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Л.А. Казеко*, В.А. Захарова, Е.А. Анфиногенова, Т.А. Летковская

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск

MATRIX METALLOPROTEINASE 2 IN PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS OF RAPIDLY PROGRESSING AND CHRONIC PERIODONTITIS

L.A. Kazeko*, V.A. Zakharova, E.A. Anfinogenova, T.A. Letkovskaya

Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, Minsk, Russia

E-mail: stomterap1@bsmu.by

Аннотация

Проанализирован биопсийный материал 71 пациента групп контроля ($n=15$), быстро прогрессирующего ($n=22$), хронического простого ($n=11$) и хронического сложного ($n=23$) пародонтитов. Выявлена прямая (от умеренной до высокой) взаимосвязь позитивности ($\rho_{e-s}=0.45$ $p<0.05$) и интенсивности эпителиальной и стромальной экспрессии ($\rho_{e-s}=0.56$ $p<0.05$) матриксной металлопротеиназы 2 между собой, а также с выраженностью межэпителиальной инфильтрации лейкоцитами ($\rho_s=0.53$ $p<0.05$). Показано, что позитивность стромальной экспрессии матриксной металлопротеиназы 2 при умеренной ее интенсивности является наиболее эффективным параметром в разграничении быстро прогрессирующего и хронического сложного пародонтитов, которые на стадии манифестации заболевания наиболее трудно поддаются дифференциальной диагностике с использованием только клинико-рентгенологических методов исследования.

Ключевые слова: пародонтит, иммуногистохимия, экспрессия, матриксная металлопротеиназа 2.

Abstract

Biopsy material from 71 patient was analyzed: control group ($n=15$), group with rapidly progressing periodontitis ($n=22$), group with chronic simple periodontitis ($n=11$) and group with chronic complex periodontitis ($n=23$). There was revealed a direct relationship of positivity (from moderate to high) ($\rho_{e-s}=0.45$ $p<0.05$) and intensity of epithelial and stromal expression ($\rho_{e-s}=0.56$ $p<0.05$) of matrix metalloproteinase-2 between themselves as well as the markedness of interepithelial leukocyte infiltration ($\rho_s=0.53$ $p<0.05$). The stromal positivity of matrix metalloproteinase -2 expression under moderate intensity has been shown to be the most effective parameter in differentiation of rapidly progressing and chronic complex periodontitis because it is very difficult to differentiate between them at the manifestation stage when using only clinical and radiological diagnostic tools.

Key words: periodontitis, immunohistochemistry, expression, matrix metalloproteinase-2.

Ссылка для цитирования: Казеко Л.А., Захарова В.А., Анфиногенова Е.А., Летковская Т.А. Роль матриксной металлопротеиназы 2 в патогенезе и диагностике быстро прогрессирующего и хронических форм пародонтитов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 69-77.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют группу ферментов, отвечающих за деградацию большинства белков внеклеточного матрикса во время эмбриогенеза, роста, репродукции, а также участвующих в процессах ангиогенеза и регенерации. Экспрессия ММП и опосредуемые ими эффекты в тканях взрослого человека обычно недостаточно выражены. Значительно возрастающая концентрация различных ММП при ряде патологических состояний может привести к выраженной деструкции тканей при воспалительных заболеваниях, а также уча-

ствовать в росте и метастазировании опухолей. Данные литературы свидетельствуют о том, что ММП играют важную роль в разрушении тканей пародонта [1,2]. Установлена прямая взаимосвязь между уровнем ММП в десневой и ротовой жидкостях с таковым в ткани десны у пациентов с пародонтитом [3]. ММП-2 (желатиназа-А, 72 кДа желатиназа, коллагеназа типа IV) – фермент, который разрушает коллаген IV и V типов, денатурированный коллаген и эластин, синтезируется в основном фибробластами, а также остеобластами, одонтобластами; активность зависит от

содержания в клетках микроэлементов кальция (Ca) и цинка (Zn) [4]. ММП-2 (желатиназа-А) и ММП-9 (желатиназа-В) имеют общие субстраты, но обладают различной активностью в отношении ряда макромолекул экстрацеллюлярного матрикса. ММП-2 разрушает фибронектин и ламинин, а коллаген III типа и α 2 цепи коллагена I типа разлагаются только ММП-9. Желатиназы расщепляют рецепторы фактора роста фибробластов I типа и интерлейкина (ил)-2 типа α [5].

ММП-2, в отличие от ММП-9, способна расщеплять нативный коллаген I типа, который является компонентом десневого соединительнотканного матрикса. Повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 были обнаружены в десневой жидкости, а также в ткани десны пациентов с пародонтитами и периимплантатами. Результаты исследований свидетельствуют, что ММП-2, -9, -13 и -14 являются ключевыми ферментами при болезнях пародонта. Активность и функции ММП-2, -9 позволяют предположить, что эти ферменты синергически управляют разрушением и ремоделированием тканей пародонта. Повышение уровней ММП-9 и ММП-8 обладает диагностическим потенциалом при хроническом пародонтите, протекающем бессимптомно апикальном периодонтите, а определение уровня ММП-2 в десневой жидкости имеет диагностическое значение только при хроническом процессе в пародонте [6].

Учитывая роль ММП-2 и ММП-9 как в ремоделировании, так и в разрушении внеклеточного матрикса, было сделано предположение, что

генетические изменения, влияющие на транскрипцию или функцию ферментов, способствуют предрасположенности к хроническому пародонтиту [7].

Исследование особенностей экспрессии ММП имеет важное значение в понимании механизмов патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и может быть использовано как при прогнозировании течения заболевания, так и при разработке патогенетически обоснованной терапии [1].

Цель работы – установить значение ММП-2 для дифференциальной диагностики различных форм пародонтита на этапе манифестации заболевания путем морфометрической оценки характера ее экспрессии в биопсийном материале десны.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование явились клиничко-рентгенологические признаки деструкции пародонта, отсутствие соматической патологии, способной повлиять на состояние пародонта, и возраст пациентов 18-35 в группе для быстро прогрессирующего пародонтита и 36-60 лет в группе хронического (простого, протекающего без окклюзионной травмы, и сложного, протекающего с окклюзионной травмой) пародонтита. Клиничко-инструментальное и лабораторное обследование и лечение пациентов с патологией пародонта выполнено на базе 1-й кафедры терапевтической стоматологии учреждения образования «Белорусский государствен-

Таблица 1

Общая клиничко-рентгенологическая характеристика обследуемых групп пациентов с патологией пародонта

Признаки*	БПП1	ХПП2	ХСПЗ	p (χ^2 , Fisher test)
Число пациентов	22/71 (31.0%)	11/71 (15.5%)	23/71 (32.4%)	$p_{1-2}=0.029$ $p_{2-3}=0.018$
Клинические признаки				
Пародонтальные карманы: 4-5 мм >6 мм	14/22 (63.6%) 8/22 (36.4%)	7/11 (63.6%) 4/11 (36.4%)	15/23 (65.2%) 8/23 (34.8%)	NA NA
Утеря прикрепления: LA «I» LA «II»	15/22 (68.2%) 7/22 (31.8%)	7/11 (63.6%) 4/11 (36.4%)	16/23 (69.6%) 7/23 (30.4%)	NA NA
Рецессия десны	12/22 (54.5%)	7/11 (63.6%)	14/23 (60.9%)	NA
Поражение фуркации I-II ст	3/22 (13.6%)	2/11 (18.2%)	4/23 (17.4%)	NA
Подвижность зубов I-II ст	2/22 (9.1%)	1/11 (9.1%)	3/23 (13.0%)	NA
Данные панорамной рентгенографии и/или компьютерной томографии				
Резорбция костной ткани горизонтальная I-II ст вертикальная I-II ст	6/22 (27.3%) 15/22 (68.2%)	8/11 (72.7%) 1/11 (9.1%)	5/23 (21.7%) 17/23 (73.9%)	$p_{1-2}=0.024$ $p_{2-3}=0.008$ $p_{1-2}=0.002$ $p_{2-3}=0.0006$

*- Показатели (номинативные данные – абсолютные числа и доли в %).

ный медицинский университет» в ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника», результаты представлены в табл. 1.

Согласно представленным данным, группы исследования были сопоставимы по клиническим признакам, но отличались по характеру резорбции костной ткани с преобладанием горизонтального типа при хроническом простом пародонтите и вертикального – при хроническом сложном и быстро прогрессирующем пародонтитах, которые и являются наиболее трудно дифференцируемыми на стадии манифестации заболевания.

Всем пациентам проводили профессиональную гигиену и закрытый кюретаж, во время которого выполняли биопсию десны с последующим морфологическим исследованием на кафедре патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Морфологическое исследование включало оценку наблюдений группы контроля (предимплантационные биопсии десны у пациентов без патологии пародонта) и групп патологии пародонта при стандартном окрашивании гистологических микропрепаратов гематоксилином и эозином и с использованием иммуногистохимического (ИГХ) метода с моноклональными антителами к ММП-2. Отработка протокола ИГХ-окрашивания включала выбор оптимального режима демаскировки антигена, разведения первичных моноклональных антител к ММП-2, визуализирующей системы, времени экспозиции хромогена.

Для морфометрического анализа выполняли полнослайдовое сканирование ИГХ-препаратов с применением цифрового слайд-сканера MoticEasyScan с последующим программным анализом изображений в AperioImageScope v12.4.0.5043. Производили выделение 4-6 случайных непересекающихся полей зрения (цифровое увеличение $\times 8$), с анализом ИГХ окрашивания в поле зрения в целом (которое включало эпителиальный и стромальный компонент в равных пропорциях), а также в эпителиальном и стромальном компонентах десны отдельно. Цифровой результат программной оценки интенсивности экспрессии имел обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки. Для анализа исследуемых групп по характеру экспрессии ММП-2 с использованием программы AperioImageScope рассчитывали следующие параметры ($\times 8$): позитивность (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей $\times 100\%$); долю пик-

селей с высокой и умеренной интенсивностью (отношение числа позитивных пикселей с высокой и умеренной интенсивностью к общему числу позитивных и негативных пикселей $\times 100\%$); общий индекс интенсивности ИГХ-реакции (отношение суммы интенсивностей позитивных и негативных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0 с вычислением медианы (Me), интерквартильного (IQR) и 95% доверительного интервалов (ДИ), максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро – Уилка (W). Сравнение независимых выборок по количественным признакам осуществляли с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критериев Краскела – Уоллиса (H-критерий) для трех и более выборок и Манна – Уитни (U-критерий) с целью парного сравнения выборок. Корреляционные взаимосвязи между анализируемыми признаками вычисляли с использованием рангового коэффициента корреляции непараметрических данных Спирмена (ρ). Уровень статистической значимости – $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Проанализирован биопсийный материал 71 пациента: группы контроля ($n=15$), быстро прогрессирующего ($n=22$), хронического простого ($n=11$) и хронического сложного ($n=23$) пародонтитов. Результаты морфологического исследования биопсийного материала десен групп исследования и контроля представлены в табл. 2. При этом не выявлено статистически значимых различий по морфологическим и гендерному признакам между группами пародонтитов. В группе контроля не имелось признаков альтеративных изменений эпителиального компонента, нарушений кровообращения и инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами сосочкового и сетчатого слоев десны, но по доле случаев с очаговой инфильтрацией ($p^{0-1}=0.37$; $p^{0-2}=0.28$; $p^{0-3}=0.056$) и инфильтрацией единичными мононуклеарными лейкоцитами ($p^{0-1}=0.26$; $p^{0-2}=0.35$; $p^{0-3}=0.44$) собственной пластинки десны не обнаружено отличий от таковых групп пародонтитов.

Экспрессия ММП-2 выявлялась в виде цитоплазматического и мембранного окрашивания эпителиальных клеток, клеток воспалительного инфильтрата, фибробластов и эндотелиальных

Общая морфологическая характеристика обследуемых групп пациентов с патологией пародонта

Признаки*	Группа контроля	БПП1	ХПП2	ХСП3
Число пациентов	15/71 (21.1%)	22/71 (31.0%)	11/71 (15.5%)	23/71 (32.4%)
Возраст – Ме [IQR]	///	33 [26:35]	41 [34:55]	40 [32:53]
Пол – М:Ж, %	26.7:73.3	54.5:45.5	40:60	63.6:36.4
Морфологические признаки				
Десквамация эпителия	0/15 (0%)	6/22 (27.3%)	1/11 (9.1%)	5/23 (21.7%)
Гидропическая дистрофия	0/15 (0%)	5/22 (22.7%)	2/11 (18.2%)	7/23 (30.4%)
Эрозирование	0/15 (0%)	6/22 (27.3%)	1/11 (9.1%)	6/23 (26.1%)
Акантоз	2/15 (13.3%)	13/22 (59.1%)	6/11 (54.5%)	15/23 (65.2%)
Гипертрофия коллагеновых волокон	0/15 (0%)	9/22 (40.9%)	5/11 (45.5%)	15/23 (65.2%)
Кровоизлияния: точечные сливные массивные	0/15 (0%) 0/15 (0%) 0/15 (0%)	0/22 (0%) 6/22 (27,3%) 2/22 (9.1%)	1/11 (9.1%) 1/11 (9.1%) 1/11 (9.1%)	2/23 (8.7%) 5/23 (21.7%) 1/23 (4.3%)
Мононуклеарная инфильтрация: отдельные клетки очаговая диффузная	2/15 (13.3%) 1/15 (6.7%) 0/15 (0%)	7/22 (31.8%) 5/22 (22.7%) 12/22 (54.5%)	4/11 (36.4%) 3/11 (27.3%) 3/11 (27.3%)	6/23 (26.1%) 9/23 (39.1%) 9/23 (39.1%)
Наличие сегментоядерных лейкоцитов	0/15 (0%)	2/22 (9.1%)	0/11 (0%)	1/23 (4.3%)

*- показатели (Ме [IQR]; номинативные данные – абсолютные числа и доли в %)

клеток собственной пластинки десны как в группе контроля, так и в группах пациентов с различными формами пародонтита. При этом выявлена прямая (от умеренной до высокой) взаимосвязь позитивности ($\rho_{e-s}=0.45$, $p<0.05$) и интенсивности эпителиальной и стромальной экспрессии ($\rho_{e-s}=0.56$, $p<0.05$) ММП-2 между собой, а также с выраженностью межэпителиальной инфильтрации лейкоцитами ($\rho_s=0.53$, $p<0.05$).

При визуальной оценке патогистологических препаратов (рис. 1) экспрессия ММП-2 в группе контроля и хронического простого пародонтита характеризовалась преобладанием окрашивания эпителиального компонента (с умеренной и слабой интенсивностью ИГХ-реакции соответственно) и, в меньшей степени окрашиванием эндотелия сосудов и фибробластов собственной пластинки десны. В группах же быстро прогрессирующего и хронического сложного пародонтитов (см. рис. 1) преобладала стромальная экспрессия ММП-2 в фибробластах, клетках воспалительного инфильтрата, эндотелия сосудов, капилляров (от слабой до умеренной интенсивности ИГХ-окрашивания) и в меньшей степени отмечалось окрашивание эпителиального компонента десны с преобладанием слабой интенсивности ИГХ-реакции.

Морфометрический анализ показал, что общая экспрессия ММП-2

(рис. 1-2) во всех наблюдаемых группах патологии пародонта соответствовала умеренно и слабо выраженному ИГХ-окрашиванию с варибельной позитивностью от 7 до 100% и отсутствием статистически значимых различий по данному показателю, а также индексу интенсивности ИГХ реакции, между исследуемыми группами (за исключением значимо более низкого показателя общей позитивности в группе хронического сложного пародонтита по сравнению с хроническим простым – 63 и 72% соответственно).

Программный анализ стромального компонента десны (рис. 1, 4) выявил статистически значимо большую интенсивность экспрессии ММП-2 во всех группах пародонтитов по сравнению с группой контроля с преобладанием умеренно выраженной и слабо выраженной интенсивности ИГХ-окрашивания соответственно, которая коррелировала с характером и выраженностью лимфогистиоцитарной инфильтрации и наличием в инфильтрате

Позитивность стромальной экспрессии ММП-2 была наибольшей в группе быстро прогрессирующего пародонтита (56.5%) и статистически значимо превышала таковую в группе хронического сложного пародонтита ($U=1915$; $p=0.048$). Отсутствие статистически значимых различий по данному показателю между груп-

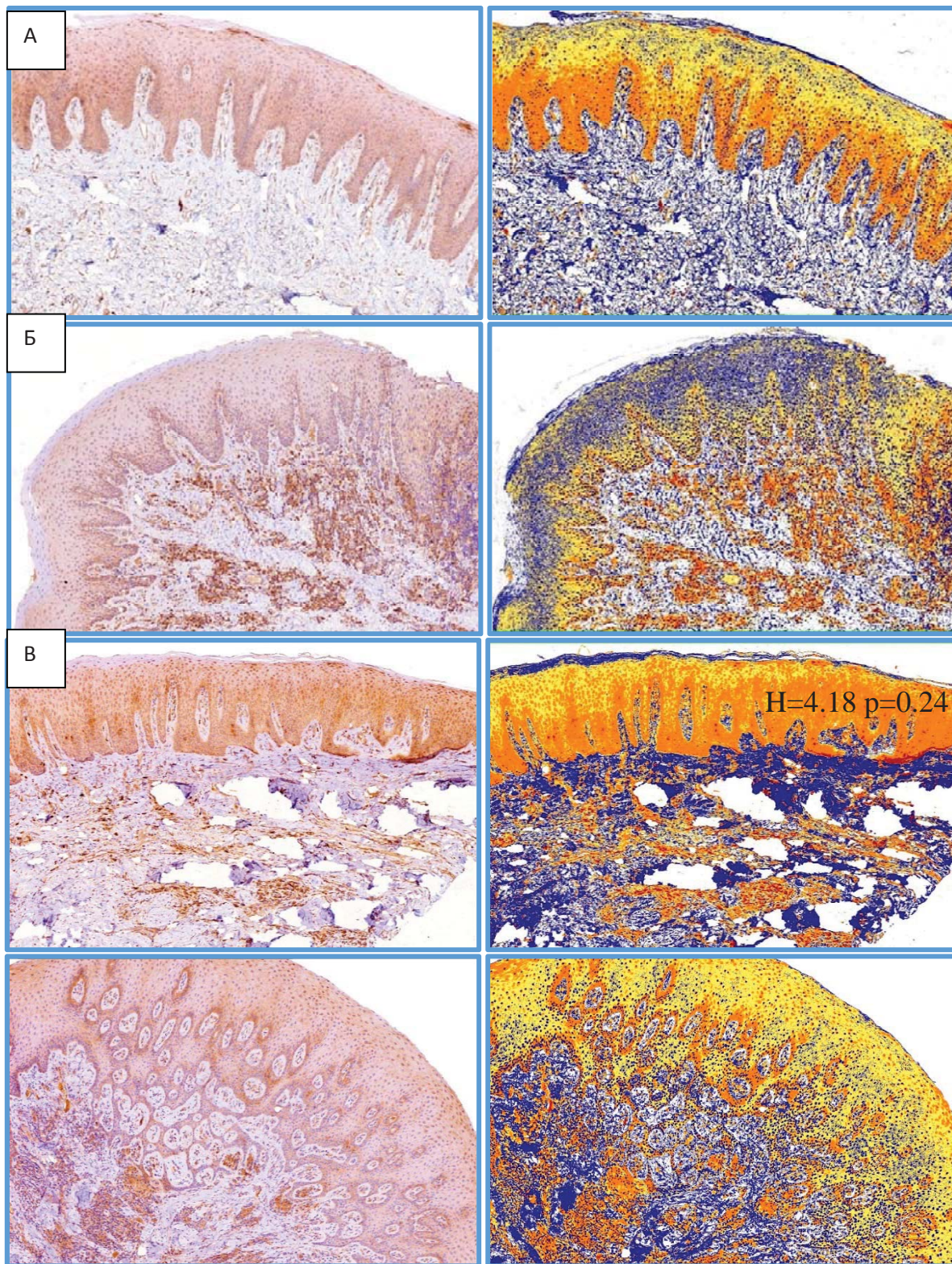
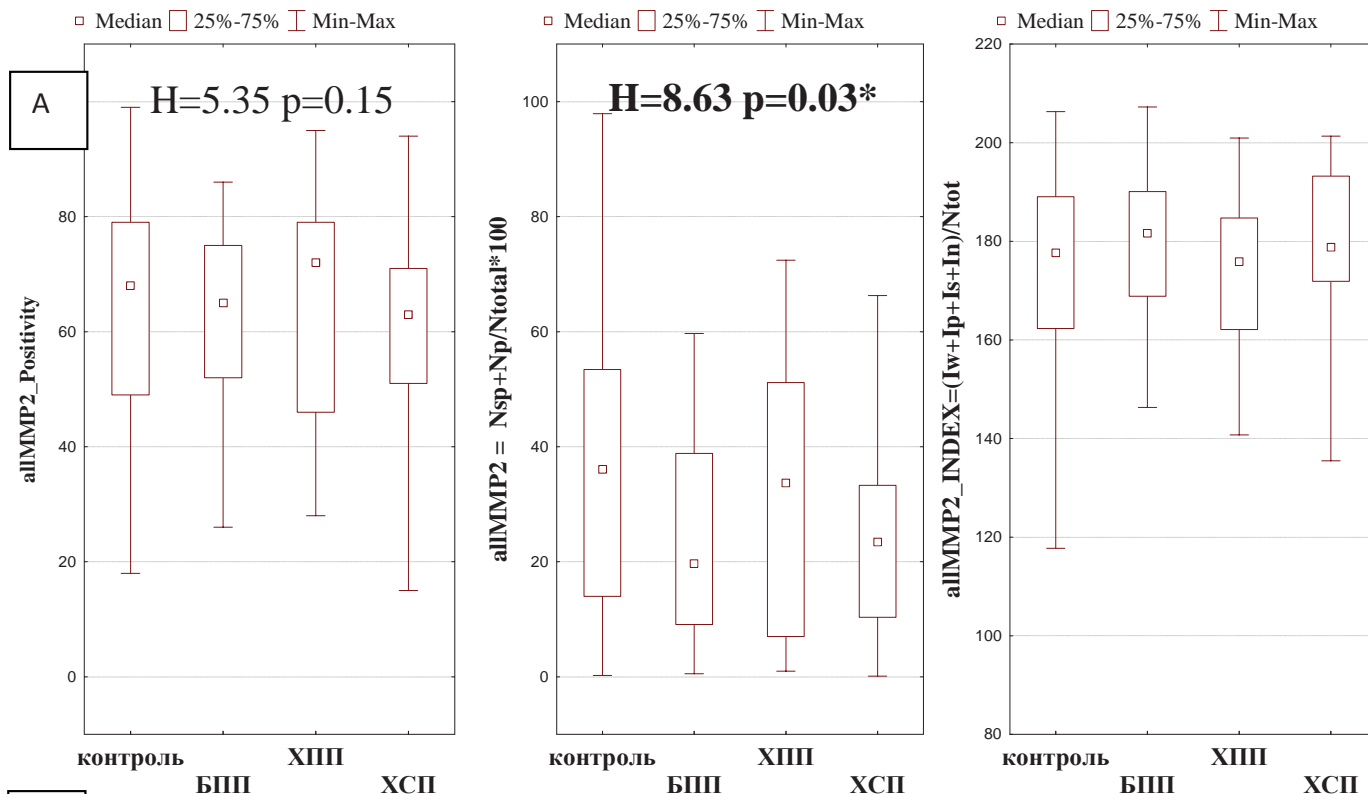


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ММП-2 и результат морфометрического анализа в AperiolmageScore в группе контроля (А), быстро прогрессирующего (Б), хронического простого (В), хронического сложного (Г) пародонтитов; х8 (хромоген – DAB, контрокрасивание гематоксилином Майера).

пами быстро прогрессирующего и хронического простого пародонтита ($U=854$; $p=0.055$) в том числе может быть обусловлено относительно малым количеством случаев хронического простого пародонтита, включенных в исследование.

Согласно полученным в данном исследова-

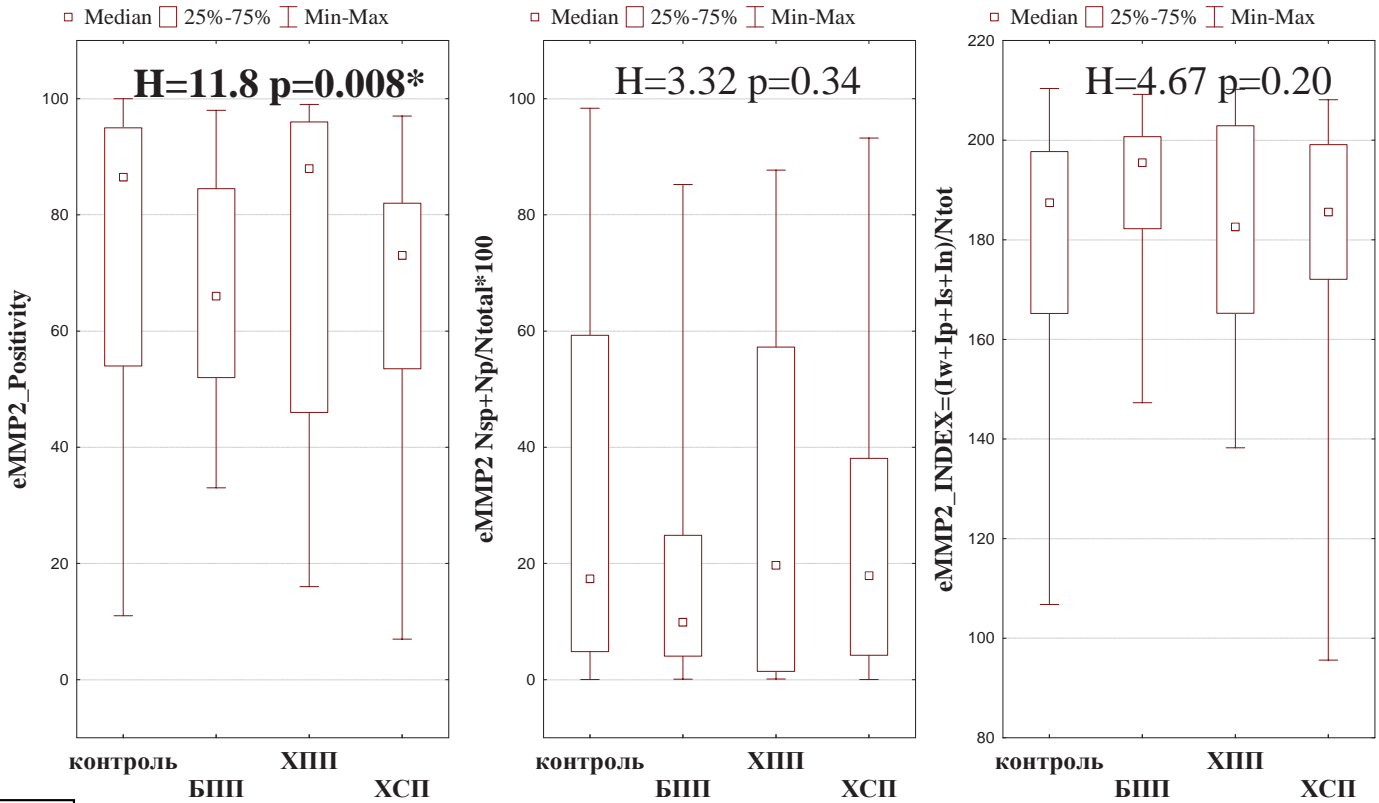
нии результатам, оценка экспрессии ММП-2 отдельно в эпителиальном компоненте, а также комплексная оценка экспрессии ММП-2 в эпителиальном и стромальном компоненте десны имеет наибольшее значение для дифференциальной диагностики именно хронических форм



	Группа контроля	БПП	ХПП	ХСП
<i>Позитивность экспрессии ММП-2</i>				
Me (25-75%), %	68 [49-79]	68 [53.5-74.5]	72 [46-79]	63 [51-71]
Группа контроля		<i>p</i> =0.67	<i>p</i> =0.63	<i>p</i> =0,09
БПП			<i>p</i> =0.39	<i>p</i> =0,14
ХПП				<i>p</i> =0.036*
<i>Доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью экспрессии ММП-2</i>				
Me (25-75%), %	36 [14-53.4]	19,8 [10.3-38.9]	33.7 [7-51.1]	23.4 [10,3-33,3]
Группа контроля		<i>p</i> =0.04*	<i>p</i> =0.89	<i>p</i> =0.018*
БПП			<i>p</i> =0.11	<i>p</i> =0.93
ХПП				<i>p</i> =0.033*
<i>Общий индекс интенсивности экспрессии ММП-2</i>				
Me (25-75%)	178 [162-189]	181 [169-187]	176 [162-185]	179 [172-193]
Группа контроля		<i>p</i> =0.23	<i>p</i> =0.48	<i>p</i> =0.37
БПП			<i>p</i> =0.07	<i>p</i> =0.82
ХПП				<i>p</i> =0.097

(А – Краскела-Уоллиса, Б – Манна-Уитни)

Рис. 2. Анализ позитивности и интенсивности экспрессии ММП-2 в биопсийном материале десны в группах пациентов с различным клиническим течением пародонтита.



Б

Группа контроля БПП ХПП ХСП

Позитивность экспрессии ММП-2

Me (25-75%), %	86.5 [54-95]	67 [57-865]	88 [46-96]	73 [53.5-82]
Группа контроля		$p=0.008^*$	$p=0.83$	$p=0.004^*$
БПП			$p=0.07$	$p=0.85$
ХПП				$p=0.035^*$

Доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью экспрессии ММП-2

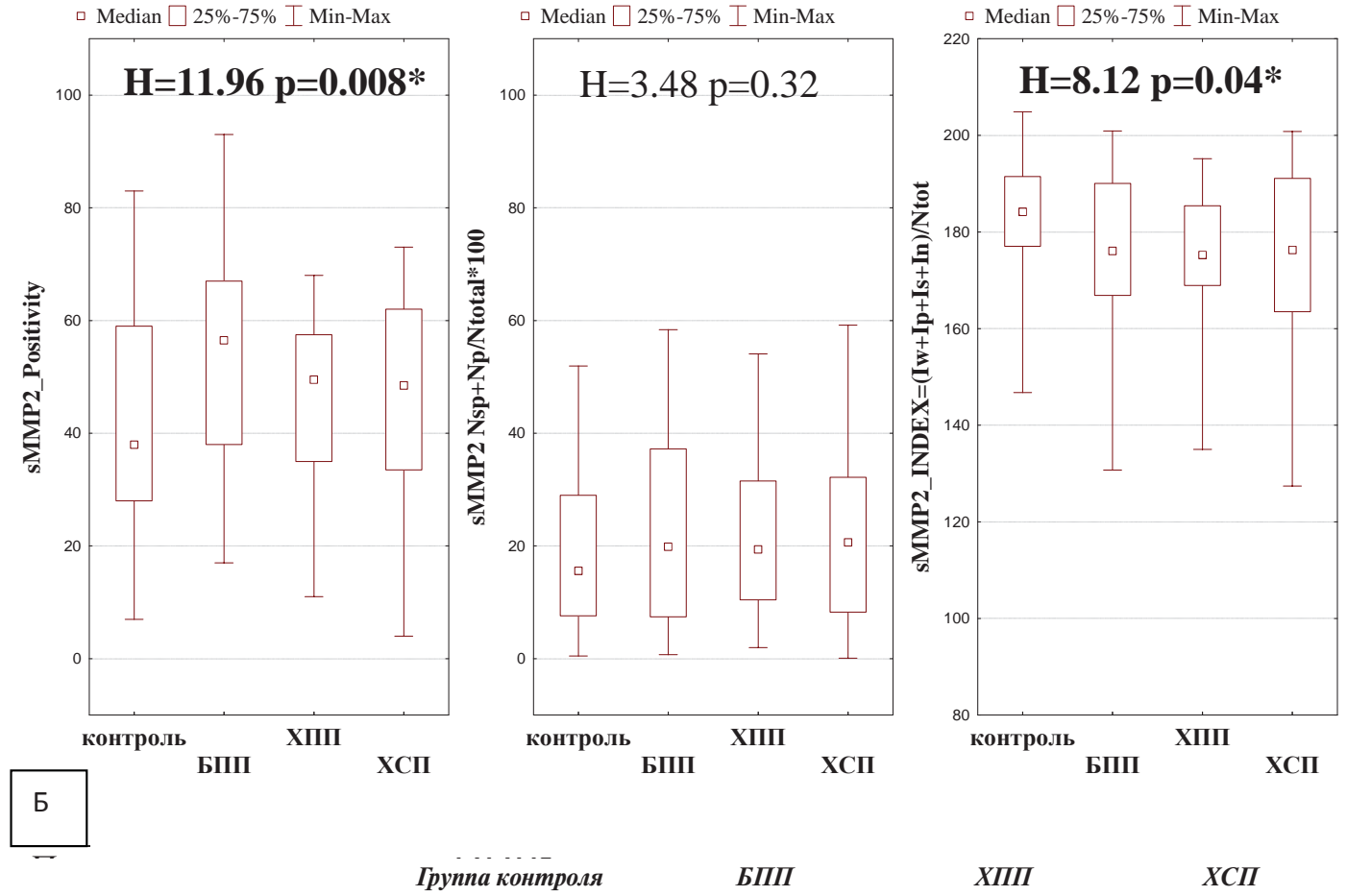
Me (25-75%), %	17.4 [4.8-59.3]	9.9 [3.8-28.5]	19,7 [1.4-57.2]	17.9 [4.2-38.1]
Группа контроля		$p=0.08$	$p=0,97$	$p=0.53$
БПП			$p=0,32$	$p=0.21$
ХПП				$p=0.56$

Общий индекс интенсивности экспрессии ММП-2

Me (25-75%)	187 [165-198]	194 [179-201]	183 [165-203]	185 [172-199]
Группа контроля		$p=0.05$	$p=0.88$	$p=0.87$
БПП			$p=0.29$	$p=0.07$
ХПП				$p=0.96$

(А – Краскела – Уоллиса, Б – Манна – Уитни)

Рис. 3. Анализ позитивности и интенсивности экспрессии ММП-2 в эпителиальном компоненте биопсийного материала десны в группах пациентов с различным клиническим течением пародонтита



Позитивность экспрессии ММП2				
Me (25-75%), %	38 [28-59]	56.5 [37-64]	49.5 [35-57.5]	48,5 [33.5-62]
Группа контроля		$p=0.001^*$	$p=0.26$	$p=0.13$
БПП			$p=0.055$	$p=0.048^*$
ХПП				$p=0.79$
Доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью экспрессии ММП2				
Me (25-75%), %	15.6 [7.6-29]	22.2 [7.4-37.1]	19,4 [10.4-31.5]	20.6 [8.3-32.2]
Группа контроля		$p=0.07$	$p=0,27$	$p=0.29$
БПП			$p=0.48$	$p=0.43$
ХПП				$p=0.91$
Общий индекс интенсивности экспрессии ММП2				
Me (25-75%)	184 [177-191]	176 [166-188]	175 [169-185]	176 [163-191]
Группа контроля		$p=0.04^*$	$p=0.004^*$	$p=0.053$
БПП			$p=0.43$	$p=0.91$
ХПП				$p=0.52$

(А – Краскела-Уоллиса, Б – Манна-Уитни)

Рис. 4. Анализ позитивности и интенсивности экспрессии ММП-2 в стромальном компоненте биопсийного материала десны в группах пациентов с различным клиническим течением пародонтита

пародонтита между собой с определением показателей позитивности и доли высоко и умеренно позитивных пикселей. При этом выявлено, что в группах с быстро прогрессирующим и хроническим сложным пародонтитом параметры эпителиальной экспрессии ММП-2 характеризуются статистически значимо меньшими Me по сравнению с таковыми при хроническом простом пародонтите. В то же время отсутствует однозначное объяснение умеренно выраженной эпителиальной экспрессии ММП-2 при отсутствии воспаления и альтеративных изменений собственной пластинки и эпителия десны, в том числе в группе контроля, которую в ряде случаев можно расценить как aberrантную или связанную с другими заболеваниями полости рта.

Характер стромальной экспрессии ММП-2 характеризуется наибольшей площадью и интенсивностью ИГХ-реакции в фибробластах, клетках воспалительного инфильтрата и эндотелии капилляров в группе пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом, которая превышала таковую в группе хронического сложного пародонтита и может являться одним из сегментоядерных лейкоцитов ($\rho=0.53$ и $\rho=0.68$ соответственно; $p<0.05$).

патогенетических звеньев прогрессирующего разрушения и неэффективной регенерации пародонта и резорбции костной ткани челюстей.

Заключение

Проведенный анализ характера экспрессии ММП-2 в биопсийном материале десен пациентов с патологией пародонта показал, что наиболее информативным с точки зрения диагностики и определения характера течения пародонтита является изолированное исследование стромального компонента десны, в то время как оценка характера экспрессии ММП-2 в

эпителиальном компоненте менее информативна. Показатель позитивности стромальной экспрессии ММП-2 при умеренной ее интенсивности является наиболее эффективным в разграничении быстро прогрессирующего и хронического сложного пародонтитов, которые наиболее трудно поддаются дифференциальной диагностике на стадии манифестации заболевания с использованием клиничко-лабораторных и лучевых методов исследования.

Литература

1. Жигулина В. В., Румянцев В. А. Матричные металлопротеиназы при пародонтите // *Вестник ТвГУ. Серия» Химия*. – 2016. – №. 3. – С. 134-144. [Zhigulina V.V., Rumyantsev V.A. Matrix metalloproteinases in periodontal disease // *Vestnik TvGU. Serija «Himija» (Bull. of the Tver State University. Series: Chemistry)*. – 2016. – №. 3. – P. 134-144. In Russian].
2. Sorsa T. et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation // *Annals of medicine*. – 2006. – V. 38. – №. 5. – С. 306-321. doi: 10.1080/07853890600800103.
3. Leppilähti J. M. et al. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site specific diagnostic value for chronic periodontitis // *Journal of clinical periodontology*. – 2014. – V. 41. – №. 4. – P. 348-356. doi: 10.1111/jcpe.12223.
4. Yu M. et al. Calcium influx inhibits MT1-MMP processing and blocks MMP-2 activation // *FEBS letters*. – 1997. – V. 412. – №. 3. – P. 568-572. doi: 10.1016/s0014-5793(97)00849-1.
5. Gonçalves R. P. et al. Detection of MMP-2 and MMP-9 salivary levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal treatment // *Revista Odonto Ciência*. – 2009. – V. 24. – №. 3. – P. 264-269.
6. Baeza M. et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid: an exploratory study // *Journal of clinical periodontology*. – 2016. – V. 43. – №. 1. – P. 34-45. doi: 10.1111/jcpe.12479.
7. Chen D. et al. MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis // *Journal of clinical periodontology*. – 2007. – V. 34. – №. 5. – P. 384-389. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01071.x

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СИАЛОГРАФИИ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И БИОПСИИ МАЛЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Б.А. Арутюнян^{1*}, М.В. Козлова¹, А.Ю. Васильев², Л.А. Семёнова³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики», Москва,

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

COMPARATIVE ANALYSIS OF MAGNETIC RESONANCE SIALOGRAPHY OF THE PAROTID SALIVARY GLANDS AND SMALL SALIVARY GLAND BIOPSIES IN SJOGREN'S SYNDROME

B. A. Arutiunian^{1*}, M. V. Kozlova¹, A. Yu. Vasilyev², L.A. Semenova³

¹Central State Medical Academy of of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Ltd. Central scientific-research institute of radiation diagnostics, Moscow, Russia,

³Scientific research Institute of rheumatology named after V. A. Nasonova, Moscow, Russia

E-mail: prx.ru

Аннотация

Синдром Шегрена – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слезных экзокринных желез, с последующим фиброзно-жировым замещением железистой ткани, приводящим к развитию ксеростомии и ксерофтальмии. Для диагностики синдрома Шегрена необходимо комплексное обследование пациента, которое включает в себя клинический осмотр, серологические и лучевые методы исследования, тест Ширмера, сиалометрию и биопсию малых слюнных желез.

В исследовании проведена оценка эффективности магнитно-резонансной сиалографии (МР-сиалография) околоушных слюнных желез и биопсий малых слюнных желез при синдроме Шегрена. Выявлены сопоставимые изменения в виде фиброзно-жирового замещения паренхимы на МР-сиалограммах околоушных слюнных желез и в гистологических препаратах малых слюнных желез.

Цель исследования – определить эффективность применения магнитно-резонансной сиалографии при диагностике синдрома Шегрена.

Обследовано 42 человека в возрасте от 25 до 75 лет, из них 30 пациентов с синдромом Шегрена, которые были разделены на группы в зависимости от стадии заболевания: в I группу вошли 17 обследуемых с клинически выраженной стадией, во II – 13 больных с поздней стадией. Контрольную группу составили 12 человек без патологии слюнных желез. Всем исследуемым выполняли сиалометрию, биопсию малых слюнных желез, магнитно-резонансную сиалографию. Полученные данные были проанализированы и сопоставлены между собой.

Ключевые слова: магнитно-резонансная сиалография, околоушные слюнные железы, малые слюнные железы, синдром Шегрена.

Abstract

The Sjogren's syndrome is a systemic autoimmune disease characterized by the lymphocytic infiltration of salivary and lacrimal exocrine glands, followed by fibrotic-fat replacement of glandular tissue leading to the development of xerostomia and xerophthalmia. To diagnose the Sjogren's syndrome, patients must have a comprehensive examination which includes clinical examination, serological and radiological testings, Schirmer test, sialometry and small salivary glands biopsy.

The effectiveness of magnetic resonance sialography (MR-sialography) of the parotid salivary glands and biopsy of the small salivary glands in the Sjogren's syndrome was evaluated. Comparable changes in the form of fibrous-fat parenchyma replacement at MR-sialograms of parotid salivary glands and in histological preparations of small salivary glands were revealed.

Objective: To assess the effectiveness of magnetic resonance sialography in the diagnostics of Sjogren's syndrome.

42 people, aged 25-75, were examined. 30 of them had the Sjogren's syndrome. They were divided into two groups depending on the stage of the disease: Group I – 17 patients with clinically pronounced pathology; Group II – 13 patients with the late stage. In the control group, there were 12 people without salivary gland pathology. All subjects had sialometry, small salivary gland biopsy and magnetic resonance sialography. The data obtained were analyzed and compared.

Key words: magnetic resonance sialography, salivary glands, Sjogren's syndrome.

Ссылка для цитирования: Арутюнян Б.А., Козлова М.В., Васильев А.Ю., Семёнова Л.А. Сравнительный анализ магнитно-резонансной сиалографии околоушных слюнных желез и биопсии малых слюнных желез при синдроме Шегрена. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 78-84.

Синдром Шегрена (СШ) – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слезных экзокринных желез и приводящий к развитию ксеростомии и ксерофтальмии [1, 4].

По данным литературы, среди всех неопухольчатых патологий больших слюнных желез распространенность СШ составляет от 0.1 до 3.3% с частотой встречаемости 5–25% у больных с системными заболеваниями соединительной ткани и 50–75% у пациентов с аутоиммунными поражениями печени и щитовидной железы [1,2].

Клинические стоматологические признаки СШ подразделяют на две группы: основные и дополнительные. Первые связаны с изменениями, происходящими внутриорганно, к ним относят ксеростомию, увеличение размеров слюнных желез, развитие паренхиматозного паротита. Среди дополнительных выделяют: множественный пришеечный кариес, сухость красной каймы губ, заеды, стоматиты различной этиологии, увеличение регионарных лимфатических узлов [3].

Согласно классификации критериев СШ, предложенной Американско-Европейской исследовательской группой (American-European Consensus Group) в 2002 г., диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, серологических и лучевых исследований, а также теста Ширмера, сиалометрии и биопсии малых слюнных желез (МСЖ) [4].

Основными способами выявления изменений железистой ткани при СШ является биопсия МСЖ и сиалография околоушных слюнных желез (ОУСЖ) [12].

Деструктивные процессы, протекающие в протоковой системе и паренхиме ОУСЖ, как правило, определяются при сиалографии, проявляются нечеткостью заполнения протоков (симптом повышенной проницаемости) и наличием множественных полостей округлой формы в паренхиме, заполненных рентгеноконтрастным веществом, диаметром более 1 мм [5-8].

Однако в связи с тем, что для выполнения сиалографии необходимо внутрипротоковое введение йодсодержащего контрастного вещества, проведение данного метода имеет ограничения: не проводится в период обострения сиаладенита; противопоказано больным с аллергией на йод и нежелательно при наличии патологии щитовидной желе-

зы. Препятствовать сиалографии также могут обструкции протоков. [4,9].

В таких случаях в качестве неинвазивного способа используют ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез. Основным диагностическим критерием СШ при УЗИ является гетерогенность паренхимы. Она проявляется в виде гипоехогенных участков, окруженных гиперэхогенной линией или пятном, напоминающим сетчатое изображение [10]. В то же время этот симптомокомплекс может соответствовать как скоплению лимфоидных клеток, так и мелкоочаговым лимфомам и быть ошибочно интерпретирован [11]. Кроме того, в ряде случаев визуализация протока, особенно дистальной его части, при УЗИ нередко бывает затруднена.

Патологические изменения ОУСЖ в виде наличия и распределения фиброзной и жировой ткани можно выявить при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Особенности этого метода и его преимущества заключаются в том, что его можно проводить также в период обострения сиаладенита. Как правило, МРТ выполняют по традиционной методике на аппаратах с индукцией магнитного поля мощностью выше 1.0 Тесла. С помощью нативной МРТ оценивают структуру паренхимы, при этом протоковая система не визуализируется [2].

В иностранной литературе описаны немногочисленные примеры использования магнитно-резонансной сиалографии (МР-сиалография) для диагностики заболеваний слюнных желез. Она основана на принципе магнитно-резонансной гидрографии и относится к неинвазивным методикам, не требует введения йодсодержащего вещества, так как контрастирование протоков осуществляется за счет наличия в них собственного слюнного секрета [2,9,12,15].

Необходимым этапом подтверждения диагноза СШ служит морфологическое исследование МСЖ. Патогномичным признаком заболевания является лимфоцитарная и плазмочелочная инфильтрация, которая по мере прогрессирования процесса оказывает разрушительное воздействие на протоки и ацинарную ткань [3,5-8]. В своем исследовании Ю. М. Гитихмаева (2018) изучались морфологические особенности МСЖ и больших слюнных желез при различных сиаладенозах и соматических заболеваниях и выявлены однотипные изменения [13,14].

Цель исследования: определить эффективность применения магнитно-резонансной сиалографии при диагностике синдрома Шегрена.

Материалы и методы

Обследовано 42 человека в возрасте от 25 до 75 лет, из них 30 пациентов с диагностированным синдромом Шегрена, которые находились на обследовании и лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой». Все больные СШ страдали системными заболеваниями соединительной ткани или аутоиммунным тиреоидитом: 70% ревматоидным артритом, 26.7% аутоиммунным тиреоидитом, 3.3% системной склеродермией.

Для подтверждения диагноза (проведения частных и специальных методов исследования) больные были направлены на кафедру стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. Контрольную группу составили 12 человек без патологии слюнных желез.

Критерий включения – диагностированный синдром Шегрена.

Критериями исключения являлись наличие у данных обследуемых кардиостимулятора, металлических имплантатов, опухоли слюнных желез, клаустрофобия.

Пациенты с синдромом Шегрена в зависимости от стадии заболевания были разделены на группы:

В I группу вошли 17 обследуемых с клинически выраженной стадией;

Во II – 13 больных с поздней стадией.

Всем обследуемым для диагностики СШ проводили общие, частные и специальные методы исследования.

Сиалометрию осуществляли с помощью капсулы Лешли-Ющенко-Красногорского, которую устанавливали на устье протока околоушной слюнной железы, затем, с момента появления первой капли слюны, в течение 5 мин стимулировали слюноотделение 2% раствором аскорбиновой кислоты, полученный секрет собирали в градуированную пробирку.

Магнитно-резонансную сиалографию выполняли в отделении рентгеновской диагностики и томографии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ на аппарате GE Signa 3.0 Тесла.

За 2 ч до начала исследования пациентов просили не принимать пищу. Вначале бужировали устье выводящего протока ОУСЖ с последующей obturацией одноразовым пластмассовым зон-

дом. После этого в течение 15 мин стимулировали слюноотделение 2% раствором аскорбиновой кислоты. Далее сканировали область головы и шеи в трех проекциях (Ax, Cor и Sag) на серии T1-, T2-взвешенных томограмм и T2- с подавлением сигнала от жировой ткани и в режиме FIESTA. Толщина среза составляла 1-5 мм.

Степень визуализации протоков на МР-сиалограммах зависела от количества в них продуцируемой слюны. Рассчитывая объем жидкости в протоковой системе, использовали формулу вычисления объема сосуда (Vm^3) цилиндрической формы. Так как на МР-сиалограммах протоки визуализировались за счет наличия в них естественного секрета, то объем сосуда (протока) и жидкости в них были одинаковыми.

Для определения объема сосуда необходимо измерить его длину и радиус, значение которого при этом должно быть константой. В связи с тем, что протоковая система околоушных слюнных желез на различных участках имела разный диаметр, вначале определяли объем участка протока с одинаковым радиусом. С этой целью в сагиттальной проекции измеряли длину фрагмента протока (ΔXi) и его радиус (r^2) на данном протяжении в коронарной проекции.

Объем участка протока (ΔVi) вычисляли по формуле:

$$\Delta Vi = \pi \times r^2 \times \Delta Xi, \text{ где}$$

ΔVi – объем участка протока с одинаковым радиусом;

r^2 – радиус протока;

ΔXi – длина участка протока.

Далее объем участков протока (ΔVi) складывали и получали общий объем сосуда $Vi(m)^3$:

$$Vi = \Delta Vi_1 + \Delta Vi_2 + \Delta Vi_3 \dots$$

Полученные данные переводили в миллилитры ($V_{мл}$), что соответствовало объему жидкости в протоке.

При проведении биопсии малой слюнной железы с нижней губы под инфильтрационной анестезией производили продольный разрез слизистой оболочки нижней губы, при помощи зажима типа «Москит» выделяли и удаляли малую слюнную железу, рану ушивали узловыми швами. Биопсийный материал согласно общепринятой методике фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, после для изготовления гистологических препаратов отправляли в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой». Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

При интерпретации результатов гистологического исследования малых слюнных желез оценивали наличие лимфоидной инфильтрации,

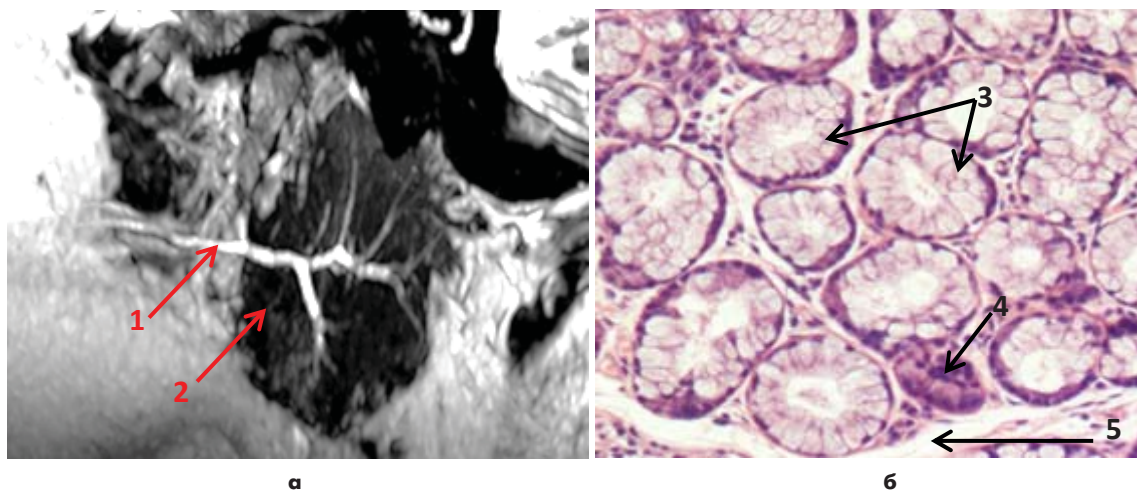


Рис. 1. Пациент С., 26 лет. Норма: а – МР-сиалогамма околоушной слюнной железы с обтурацией устья протока после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой. Режим FIESTA. Сагиттальная проекция; б – гистологический препарат малой слюнной железы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Стрелки: 1 – основной проток; 2 – паренхима; 3 – ацинус; 4 – выводной проток малой слюнной железы; 5 – строма

фиброзного и жирового замещения железистой ткани.

Результаты и обсуждение

При обследовании пациентов контрольной группы ОУСЖ не пальпировались, слизистая оболочка полости рта была бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Из устьев выводных протоков ОУСЖ при массировании выделялся чистый, прозрачный секрет. Результаты сиалометрии были в пределах нормальных значений – 3.88 ± 0.93 мл.

На МР-сиалогаммах железистая часть ОУСЖ отчетливо прослеживалась, имела однородную структуру и ровные четкие контуры, патологические изменения отсутствовали. Протоковая система на всем протяжении заполнялась естественным продуцируемым секретом, поэтому основной проток и протоки I и II порядков имели четкие ровные контуры. Объем секрета в них на МР-сиалогамме составил 2.18 ± 0.3 мл (рис.1, а).

Гистологический препарат неповрежденной МСЖ представлен ацинусами с выводными протоками, которые образуют дольки, разделенные между собой тонкими прослойками соединительной ткани – стромы (рис.1, б).

Пациенты с СШ предъявляли жалобы на сухость в полости рта, невозможность пережевывания пищи без предварительного смачивания ее водой, на периодическое двустороннее увеличение околоушных слюнных желез, сухость глаз, боли в суставах.

При клиническом осмотре ОУСЖ были увеличены, безболезненны при пальпации, отме-

чалась сухость и гиперемия слизистой оболочки полости рта свободная слюна определялась в скудном количестве, определялись множественные некариозные пришеечные поражения твердых тканей зубов.

У обследуемых I группы при клинически выраженной стадии СШ секреторная функция больших слюнных желез была снижена в 2.9 раза по сравнению с таковой в контрольной группе, результаты сиалометрий соответствовали ксеростомии II степени и составили 1.3 ± 0.34 мл ($p < 0.01$).

На МР-сиалогаммах ОУСЖ отмечались интерстициально-фиброзные изменения с явлениями жировой инволюции. За счет этого структура паренхимы была гетерогенная. Основной проток визуализировался до бифуркации и был равномерно заполнен паротидной слюной на всем протяжении. Протоки I, II, III порядков не прослеживались по причине подавления секреторной активности. Измерение объема слюны (V мл) ОУСЖ на МР-сиалогамме показало его снижение в 3.6 раза по сравнению с контрольной группой – до 0.6 ± 0.15 мл ($p < 0.01$) (рис.2, а).

На гистологических препаратах МСЖ отмечались выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация паренхимы и стромы, скопление более 50 лимфоидных клеток в 4 мм² поверхности слюнной железы, а также перидуктальная лимфоидная инфильтрация. Прослеживались умеренно выраженный междольковый фиброз и жировое замещение паренхимы.

У больных II группы с поздней стадией СШ результаты сиалометрии показали резкое подавление секреторной активности ОУСЖ в 7.8 раза

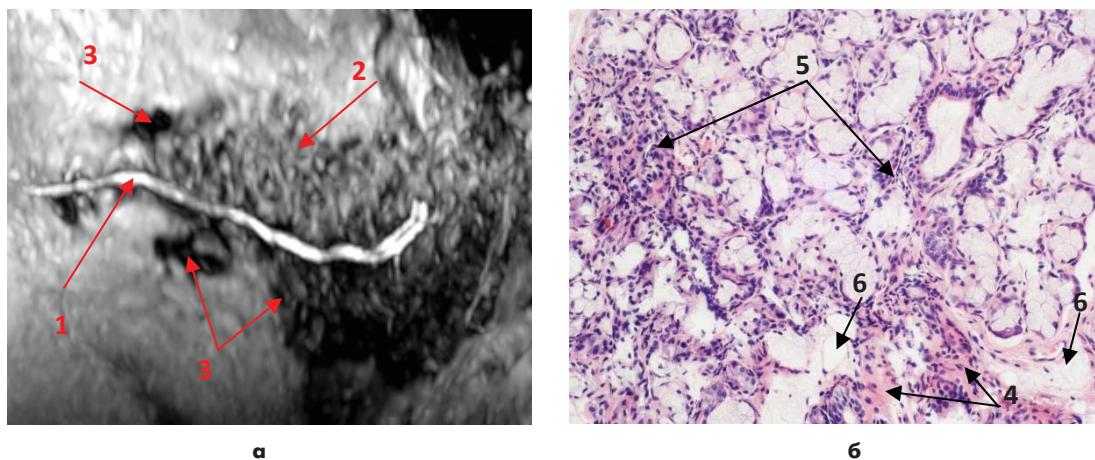


Рис.2. Пациентка С., 61 год. Синдром Шегрена, клинически выраженная стадия: а – МР-сиалограмма околоушной слюнной железы слева после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой и обтурации устья протока. Режим FIESTA, сагиттальная проекция; б – гистологический препарат малой слюнной железы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x150
Стрелки: 1 – основной проток; 2 – паренхима железы с признаками жировой инволюции, 3 – интерстициально-фиброзные изменения; 4 – фиброзная ткань; 5 – лимфоидная инфильтрация; 6 – жировая ткань

по сравнению с данными контрольной группы и составили 0.5 ± 0.17 мл ($p < 0.01$), что соответствует ксеростомии III степени.

При анализе данных МР-сиалограмм в поздней стадии СШ, паренхима была выражено неоднородная, с диффузной ячеистой структурой, определялось значительное фиброзно-жировое замещение паренхимы. За счет резкого снижения секреторной функции протоковая система прослеживалась лишь фрагментарно. Измерение объема секрета (V мл) ОУСЖ на МР-сиалограммах также выявило значительное уменьшение функции – в 7.3 раза по сравнению с контрольной группой, секреция составила 0.3 ± 0.13 мл ($p < 0.01$) (рис.3,а).

На гистологических препаратах МСЖ анало-

гично данным полученных МР-сиалограмм имелось выраженное фиброзное перерождение железистой ткани МСЖ, отмечалось нарушение долькового строения органа, количество ацинусов было резко снижено, выводные протоки расширены. Наблюдались умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация в строме и паренхиме, скопление более 50 лимфоидных клеток в 4 мм^2 поверхности слюнной железы. (рис.3, б, увеличение x150).

Применение МР-сиалографии ОУСЖ с контрастированием собственной слюной позволило изучить структуру протоков и вместе с тем оценить функциональную активность. По мере уменьшения саливации снижался и объем секрета на томограммах, что приводило к меньшему

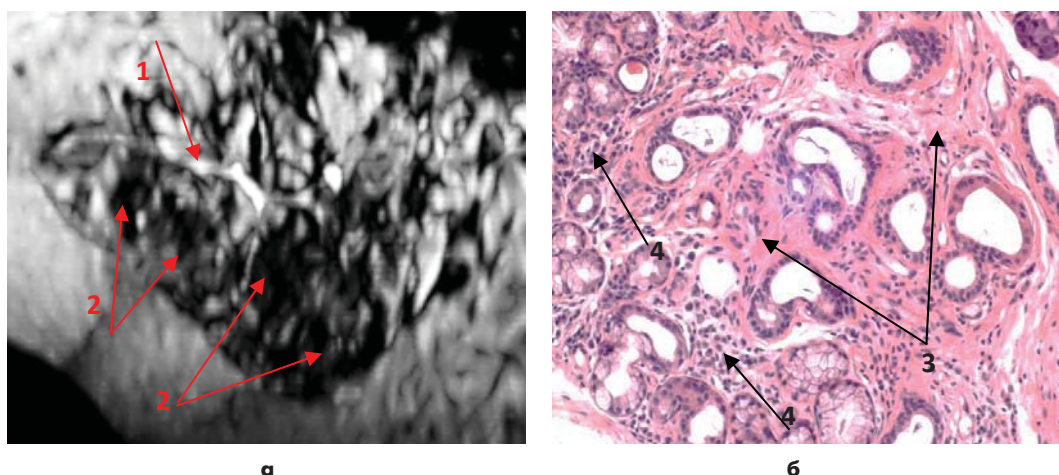


Рис.3. Пациентка Щ., 65 лет. Синдром Шегрена, поздняя стадия: а – МР-сиалограмма околоушной слюнной железы справа после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой с обтурацией устья протока. Режим FIESTA. Сагиттальная проекция; б – гистологический препарат малой слюнной железы, окраска гематоксилином и эозином.
Стрелки: 1 – основной проток; 2 – паренхима железы, кистозно-фиброзные-жировые изменения; 3 – фиброзная ткань; 4 – лимфоидная инфильтрация.

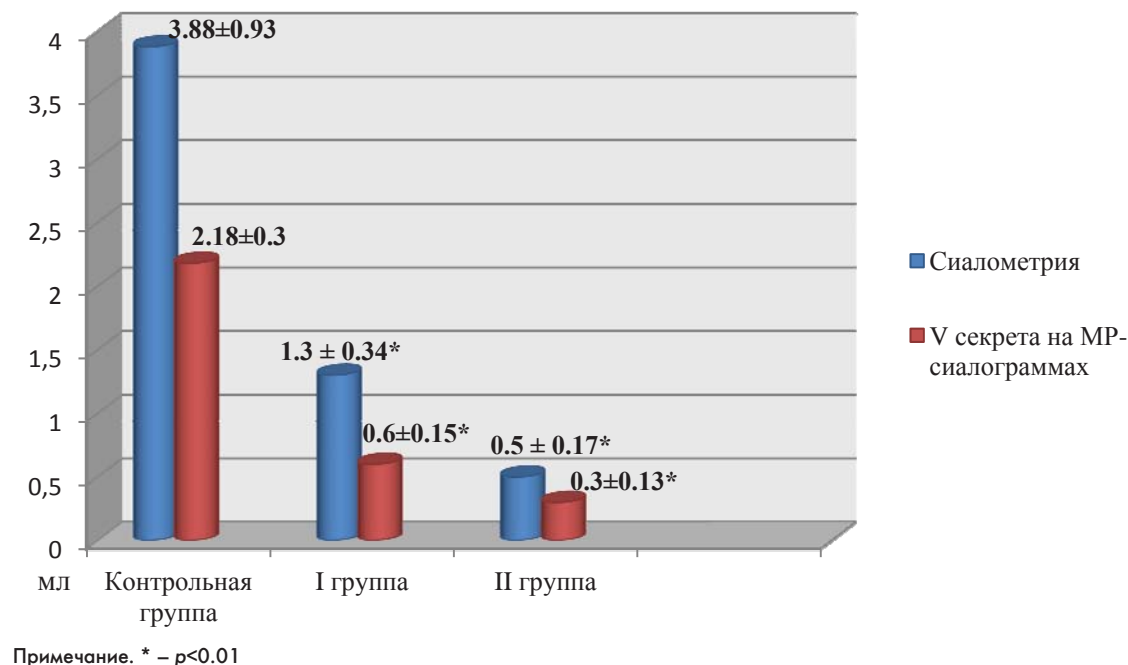


Рис.4. График секреторной функции околоушных слюнных желез

прослеживанию архитектоники протоков слюнных желез. При сравнении средних величин расчет t-критерия Стьюдента показал, что различия статистически значимы во всех исследуемых группах – $p < 0.01$ (рис.4).

У пациентов с СШ на МР-сиалограммах ОУСЖ и гистологических препаратах МСЖ выявляли аналогичные патологические изменения в виде фиброзно-жирового замещения железистой ткани, которые по мере возрастания тяжести процесса были более выражены.

Таким образом, приведенные данные доказывают, что МР-сиалогграфия является эффективным методом диагностики СШ с возможностью оценки секреторной функции ОУСЖ.

Выводы

МР-сиалогграфия позволяет выявить типичные изменения околоушных слюнных желез, характерные для синдрома Шегрена, в виде фиброзно-жирового замещения органа, а также одновременно оценить секреторную функцию за счет контрастирования протоков собственным секретом, тем самым заменяя многоэтапную диагностику.

Изменения, происходящие при синдроме Шегрена в околоушных слюнных железах на МР-сиалограммах и в малых слюнных железах на гистологических препаратах, аналогичны. На МР-сиалограммах определялось кистозно-фиброзно-жировое замещение органа, на гистологических препаратах – фиброз и жировое перерождение железы с нарушением долькового

строения, лимфоидной инфильтрацией стромы и паренхимы.

Литература

1. Васильев, В. И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена // *Русский Медицинский Журнал*. – 2008. – №10. – С. 638-648. [Vasiliev, V. I. *Clinic, diagnostics and differential diagnosis of Sjogren's disease // Russian Medical Journal*. – 2008. – №. 10. – P. 638-648. In Russian].
2. Yan-De Ren, Xiang-Rong Li, Jing Zhang, Li-Ling Long, Wei-Xiong Li, Yao-Qi Han. Conventional MRI techniques combined with MR sialography on T2-3D-DRIVE in Sjögren syndrome // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* – 2015. V. 8. №3. – P. 3974-3982.
3. Селифанова Е.И. и др. Диагностика болезни и синдрома шегрена в условиях стоматологической поликлиники // *Российский стоматологический журнал*. – 2016. – Т. 20. – №4. – С. 218-221. [Selifanova E.I. et al. *Diagnosis of disease and Sjogren's syndrome in a dental clinic // Russian Journal of Dentistry*. – 2016. – V.20. – №4. – P. 218-221. In Russian]. doi: 10.18821/1728-2802.
4. Vitali C., Bombardieri S. et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group // *Ann Rheum Dis*. – 2002. – V. 61. – P. 554-558.
5. Афанасьев В. В. Классификация заболеваний и повреждение слюнных желез // *Стоматология*. – 2010. – № 1. – С. 63-65. [Afanasiev V. V. *Classification of diseases and damage to the salivary glands // Dentistry*. – 2010. – №.1. – P. 63-65. In Russian].
6. Афанасьев В. В. Абдусаламов М.Р. Заболевания, травмы, пороки развития слюнных желез: атлас // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 240. [Afanasiev V. V., Abdusalatov M. R. *Diseases, injuries, malformations of the salivary glands: Atlas // M.: GEOTAR-Media*. – 2016. – P. 240. In Russian].
7. Васильев, В. И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена // *Русский Медицинский Журнал*. – 2008. – №10. – С. 638-648. [Vasiliev, V. I. *Clinic,*

diagnostics and differential diagnosis of Sjogren's disease // *Russian Medical Journal*. — 2008. — №. 10. — P. 638-648. In Russian].

8. Васильев, В. И. и др. Современные подходы к использованию глюкокортикоидных и цитотоксических препаратов при болезни Шегрена // *Современная ревматология*. — 2008. — № 2. — С. 39–56. [Vasiliev, V. I. et al. Modern approaches to the use of glucocorticoid and cytotoxic drugs in Sjogren's disease // *Modern rheumatology*. — 2008. — № 2. — P. 39-56. In Russian].

9. Karaca Erdoğan N. et al. Magnetic resonance sialography findings of submandibular ducts imaging // *BioMed research international*. — 2013. — V. 2013. doi: 10.1155/2013/417052.

10. Saied F. et al. The usefulness of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome // *Journal of ultrasonography*. — 2013. — V. 13. — №. 53. — P. 202. doi: 10.15557/JoU.2013.0020.

11. Козлова, М. В. и др. Совершенствование лучевых методов диагностики заболеваний больших слюнных желез // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2017. — №3. — С. 19-23. [Kozlova, M. V. et al. Improvement of radiation methods for diagnostics of diseases of the large salivary glands // *Kremlin medicine Journal*. — 2017. — №. 3. — P. 19-23. In Russian].

12. Niemelä R. K. et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's syndrome // *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. — 2001. — V. 45. — №. 6. — P. 512-518. doi: 10.1002/1529-0131.

13. Гитихмаев Ю.М. и др. Результаты морфологического исследования малых слюнных желез у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы // *Российский стоматологический журнал*. — 2015. — Т. 19. — № 1. — С. 31-34.

[Gitikhmaev Yu. M. et al. Results of morphological study of small salivary glands in patients with various diseases of the cardiovascular system // *Russian Journal of Dentistry*. — 2015. — V. 19. №. 1. — P. 31-34. In Russian].

14. Гитихмаев. Ю.М. и др. Морфологические особенности воспалительных и реактивно-дистрофических поражений малых слюнных желез у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Российский стоматологический журнал*. — 2018. — Т. 22. № 2. — С.79-82. [Yu. M. et al. Morphological features of inflammatory and reactive-dystrophic lesions of the small salivary glands in patients with diseases of the gastrointestinal tract // *Russian Journal of Dentistry*. — 2018. — V. 22. №. 2. — P. 79-82. In Russian].

15. Арутюнян Б.А. и др. Магнитно-резонансная сиалография -альтернативный метод исследования заболеваний околоушных слюнных желез // *Медицинский вестник Северного кавказа*. — 2019. — Т. 14. — №1.1. — С. 100-103. [Arutiunian B. A. et al. // *Magnetic resonance sialography alternative method for the study of diseases of the parotid salivary glands. Medical news of north caucasus*. — 2019. — V.14. — № 1.1. — P. 100-103. In Russian.] doi: 10.14300/mnnc.2019.14061.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ОДНОВОКСЕЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ КАК ПРЕДИКТОР ОТВЕТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ТЕРАПИЮ

М. В. Егоров^{1,2*}, А. А. Тяжелников², А. А. Инджиев², В. Е. Сеницын¹, А. В. Бакунович³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва,

²ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121», Москва,

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

SINGLE-PIXEL MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY AS A PREDICTOR OF BREAST CANCER RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY

M.V. Egorov^{1,2*}, A.A. Tyazhel'nikov², A.A. Indzhiev², V.E. Sinitsyn¹, A.V. Bakunovich³

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia,

²Consultative and Diagnostic Polyclinics №121, Moscow, Russia,

³Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

E-mail: maximegorov91@mail.ru

Аннотация

В ряде исследований отмечен высокий потенциал радиологических тестов в качестве предикторов ответа на проводимую терапию у больных раком молочной железы (РМЖ), в том числе с использованием методик, учитывающих метаболизм опухоли (методика SV 1H-MPC). Работы, посвященные возможностям SV 1H-MPC при РМЖ, единичны, в них не представлена корреляционная зависимость выживаемости больных РМЖ и метаболических характеристик опухолей. Цель работы - оценить эффективность одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии (SV1H-MPC) в определении прогноза течения РМЖ и характера лечебного патоморфоза опухоли под воздействием неoadъювантной терапии.

Проанализированы данные 77 больных РМЖ в возрасте от 30 до 80 лет (медиана 52.79±10.19 года), которым в плане диагностики опухолей, кроме стандартных схем, проведена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография молочных желез (мпМРТ МЖ). В протокол мпМРТ МЖ была включена SV 1H-MPC, которая позволяла оценить метаболическую структуру образований, выявить наличие пика общего холина (tCh).

Результаты мпМРТ МЖ при сопоставлении с анализом степени лечебного патоморфоза отличались высоким потенциалом в оценке ответа опухоли на НАТ по критериям RECIST 1.1 (Ac=78.3, 95% ДИ: 53.6 – 93.0) и МР-волюмометрии (Ac=89.6, 95% ДИ: 64.1 – 90.9), определении прогноза выживаемости и исхода РМЖ (наиболее неблагоприятный прогноз был в подгруппе tCh+, где преобладали I и II степени патоморфоза, отмеченные в 69.6% случаев).

Выполнение SV 1H-MPC в рамках протокола мпМРТ позволяет оценить метаболическую структуру опухолей МЖ, выявить наличие пика tCh как предиктора наиболее неблагоприятного прогноза умеренно или низкодифференцированного РМЖ с высокой пролиферативной активностью. Проведение мпМР-исследования МЖ (с SV 1H-MPC, ДКУ и ДВИ) у больных РМЖ позволяет с высокой точностью оценить местную распространенность процесса, а также структурные изменения опухоли на фоне НАТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, динамическое внутривенное контрастирование, диффузионно-взвешенные изображения.

Abstract

A number of studies indicate a high potential of radiological diagnostic techniques as predictors of response to the treatment of human breast cancer, including the techniques which assess tumor metabolism (SV 1H-MPC technique). Publications on SV 1H-MPC in breast cancer are sporadic; there is no any correlation dependence revealed between the survival rate in breast cancer patients and metabolic characteristics of their tumors. **Purpose:** To evaluate the effectiveness of single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy (SV1H-MPC) in predicting the breast cancer course and therapeutic tumor pathomorphism under the neoadjuvant therapy (NAT). **Material and methods.** Findings of 77 patients with breast cancer, aged 30 - 80 (median 52.79 ± 10.19 years), were analyzed. In addition to standard diagnostic protocols, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of their mammary glands was made. SV1H-MRS was included into this protocol. Due to this, the metabolic structure of tumor formation was evaluated and peak of total choline (tCh) level was revealed. **Results.** Findings after breast mpMRI were compared with the degree of therapeutic pathomorphism. It revealed a high potential in evaluating tumor response to NAT by RECIST 1.1 criteria (Ac = 78.3, 95% CI: 53.6 - 93.0) and MR volumetry (Ac = 89.6, 95% CI: 64.1 - 90.9). The discussed diagnostic technique predicts outcomes in breast cancer patients (the most unfavorable prognosis was in tCh + subgroup - 69.6% of cases- where pathomorphism of

degrees I and II prevailed). **Conclusion:** SV1H-MPC technique within the breast mpMRI protocol examines breast tumor metabolic structure, reveals tCh peak, as a predictor of the most unfavorable outcomes in moderate or low differentiated breast cancer with high proliferative activity. The discussed mpMRI diagnostics (with SV1H-MRC, ДКУ и ДВИ) in patients with breast cancer can assess local invasion of the process with high accuracy as well as can evaluate structural changes of tumors under NAT therapy.

Key words: breast cancer, proton magnetic resonance spectroscopy, dynamic intravenous contrast, diffusion-weighted images.

Ссылка для цитирования: Егоров М.В., Тяжелыников А.А., Инджиев А.А., Синецын В.Е., Бакунович А.В. Одновоксельная магнитно-резонансная спектроскопия, как предиктор ответа рака молочной железы на неoadьювантную терапию. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 85-93.

По данным статистики, в России РМЖ диагностируется в 67% случаев на II и III стадиях заболевания, при которых активно используется предоперационная системная медикаментозная терапия [1]. Схемы комбинированного применения противоопухолевых лекарственных препаратов и технологические приемы лучевой терапии постоянно совершенствуются [2].

При планировании предоперационного лечения РМЖ и прогнозировании ответа на него опухоли значимыми являются: стадия заболевания (по категориям TNM); степень злокачественности (Grade); уровень пролиферативной активности (по экспрессии гена Ki-67); рецепторный статус опухоли [наличие рецепторов к стероидным гормонам – эстрогену и прогестерону (ER и PR), человеческому эпидермальному фактору роста 2 типа – HER-2/neu (human epidermal growth factor receptor – 2)] [3–5].

В оценке ответа РМЖ на выполненную НАТ (химио-, гормональная терапия, назначение препаратов, блокирующих активность HER2/neu) учитываются клинические и морфологические изменения опухоли, которые называют лечебным патоморфозом. Это понятие было введено в конце 70-х – начале 80-х годов XX века с момента внедрения неoadьювантного подхода к лечению злокачественных новообразований [5–7]. Существуют различные схемы оценки лечебного патоморфоза. В 1981 г. ВОЗ принята классификация, позволяющая оценить степень ответа опухоли на проводимую НАТ, которая основывается на учете динамики линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми методами исследования. В 2000 г. эта классификация была пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1). В соответствии с RECIST 1.1 различают:

- полный ответ (Complete Response – CR) – полное исчезновение опухоли;
- частичный ответ (Partial Response – PR) – уменьшение по сравнению с исходным не менее чем на 30%;
- прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD) – увеличение размеров опухоли

более чем на 20%, появление любого нового очага;

- стабилизация заболевания (Stable Disease – SD) – несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD [8, 9].

В ряде исследований отмечен высокий потенциал других радиологических тестов в качестве предикторов ответа на НАТ у больных РМЖ, в том числе с использованием методик, учитывающих метаболизм опухоли, к которым относится SV 1H-MPC [10, 11]. Однако работы, посвященные возможностям SV 1H-MPC при РМЖ, единичны, носят преимущественно описательный характер, отражая методику обследования и семиотику опухолей. В исследованиях не представлена корреляционная зависимость выживаемости больных РМЖ и метаболических характеристик опухолей.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в определении прогноза течения РМЖ и характера лечебного патоморфоза опухоли под воздействием неoadьювантной терапии.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2020 г. выполнен про- и ретроспективный анализ результатов обследования 77 больных РМЖ, у которых на момент установления диагноза регистрировали возраст, оценивали жалобы, анамнез, менструальную функцию. Проведены лучевые исследования МЖ, которые имели различные задачи и возможности. Первичное определение локализации образования в МЖ, его размеров, структуры, наличия изменений в регионарных лимфатических узлах проводили по данным билатеральной маммографии (ММГ) и УЗИ МЖ. В план комплексного обследования МЖ включена мультипараметрическая МРТ (мпМРТ). МР-исследование выполнено на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл, с применением специализированных катушек для маммологических исследований. Протокол МР-сканирования включал:

- T2-ВИ (ax, sag), получение T2-ВИ FatSat (sag); диффузионно-взвешенные изображения

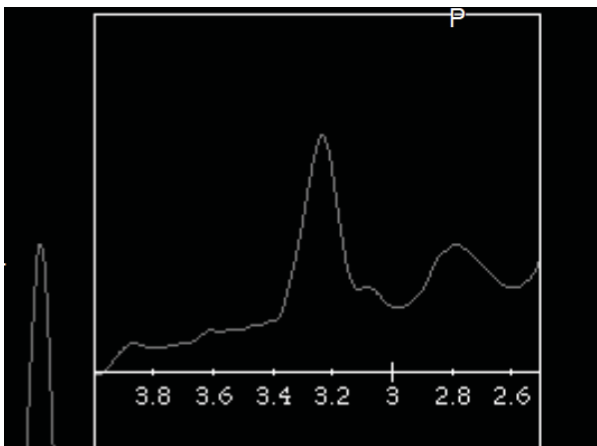


Рис. 1. SV ¹H-MPC, в спектре участка опухоли МЖ определяется высокий пик Cho

(ДВИ) с различным b-фактором (b value=800 и 1000 с/мм²), построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, мм²/с);

- SV ¹H-MPC;
- преконтрастные T1-ВИ (ax) и 6 постконтрастных серий T1-ВИ 3D flash fs (ax) после внутривенного введения препарата гадолиния, заканчивалось построением фармакокинетических кривых (ФКК).

Результаты SV ¹H-MPC анализировались с применением программного обеспечения AlgoM Viewer, с определением наличия или отсутствия пика общего холина (tCho) в опухоли. Сигнал от метаболита – постоянная величина, характеризуется значением «частей на миллион» – parts per million (ppm). Cho резонировал на 3.2 ppm (рис. 1).

На постконтрастных МР-томограммах более отчетливо прослеживали границы опухоли, уточняли ее линейные размеры (по сумме 2 диаметров), проводили МР-вольюметрию с посрезо-

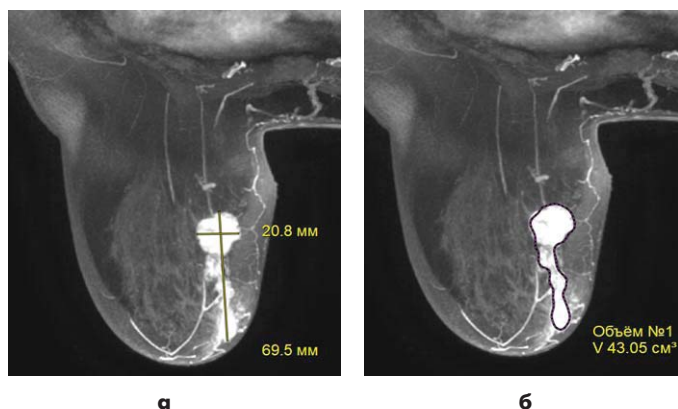
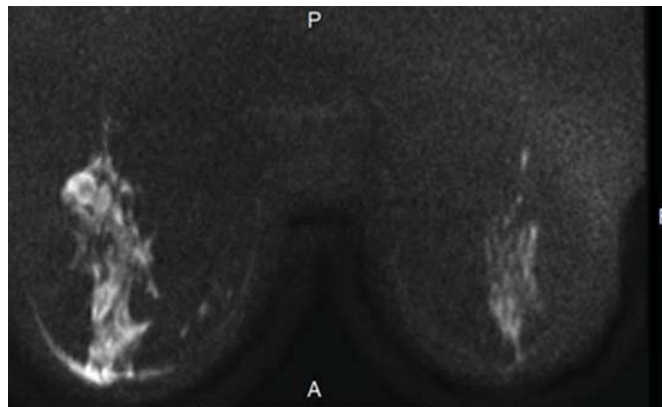
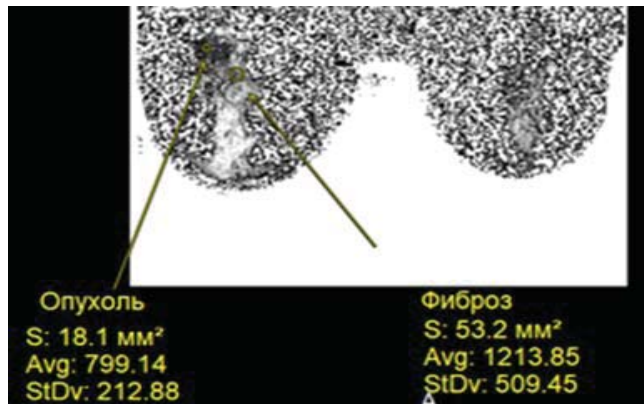


Рис. 2. МР-маммограммы МЖ больной Б., 56 лет, обследуемой по поводу инвазивного неспецированного (протокового), тройного негативного рака левой МЖ (T2N1M0, IIВ ст., G2): постконтрастные T1 субтракционные изображения в аксиальной проекции, в режиме MIP. Показаны примеры измерения 2 взаимно перпендикулярных наибольших диаметров (а) и объема опухоли в виде сегментарной зоны неоднородного контрастирования (б).



а



б

Рис. 3. МР-томограммы МЖ пациентки Ч., 59 лет (а – ИКД-карта, при b value=1000 с/мм² и б – ДВИ) – в левой МЖ образование округлой формы в верхненаружном квадранте с признаками ограничения диффузии: гиперинтенсивный на ДВИ, гипоинтенсивный на карте ИКД, 0.799 × 10⁻³ мм²/с.

вым измерением объема опухоли (рис. 2, а, б).

На ДВИ определяли признаки ограничения диффузии молекул воды в опухоли МЖ, что было обусловлено большим количеством клеток в единице объема ткани и, как следствие, меньшими межклеточными промежутками.

При наличии ограничений диффузии на ДВИ отмечалось повышение МР-сигнала и его снижение на картах ИКД (рис. 3, а, б).

Для выявления метастатических осложнений выполняли: цифровую рентгенографию (МСКТ) грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости и малого таза; МСКТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием; остеосцинтиграфию.

По данным клиничко-морфологического и лучевого обследований устанавливали стадию заболевания по системе TNM, степень дифференцировки опухолей, пролиферативную активность (по уровню экспрессии гена Ki-67) и молекулярный подтип: Luminal A, Luminal B, HER2+ или Triple negative (табл. 1).

Эти данные были определяющими в планировании НАТ (химио-, гормональной терапии, на-

Распределение пациенток в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ, n=77

Молекулярный подтип	Количество больных	
	абс.	%
Triple negative (Basal-like) (ER-, PR-, HER2/neu-)	11	14.3
HER2+ (ER-, PR-, HER2/neu+)	20	25.9
Luminal A (ER+ и/или PR+, HER2/neu-)	8	10.4
Luminal B (ER+ и/или PR+, ER- и/или PR-, HER2/neu+)	38	49.4

значения препаратов, блокирующих активность HER2/neu). Проводилось от 4 до 6 курсов лечения, для оценки эффективности которых, прогнозирования характера лечебного патоморфоза и исхода РМЖ выполнялись лучевые исследования в динамике после 2-го курса и по завершении НАТ. Сопоставление клиничко-морфологических данных, результатов лучевых исследований использовалось для вычисления Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) в баллах с целью определения прогноза 5-летней выживаемости. Индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{НПИ} = G + L + (S \times 0.2),$$

где G – степень дифференцировки; L – количество пораженных метастазами лимфоузлов (отсутствие пораженных лимфатических узлов=1 балл, 1–4 узла=2 балла; более 4 узлов=3 балла); S – максимальный размер опухолевого узла в см с точностью до мм.

В зависимости от значения НПИ прогноз 5-летней выживаемости больных РМЖ расценивался как: «отличный» – 2.02–2.4 (выживаемость 93%); «хороший» – 2.41–3.4 (выживаемость 85%); «умеренный» – 3.41–5.4 (выживаемость 70%); «плохой» – более 5.41 (выживаемость 50%).

Для оценки прогностических возможностей мпМРТ (в том числе с SV 1H-MPC) проведено сравнение полученных результатов с гистологическими данными, определяющими лечебный патоморфоз опухоли. В России основные положения, касающиеся классификации морфологических изменений РМЖ на фоне НАТ, изложены в работах Г. А. Лавниковой, Н. А. Краевского, Е. Ф. Лушниковой (1979). По разработанной ими классификации выделяют 4 степени лечебного патоморфоза: I (слабая) – дистрофия отдельных клеток; II (умеренная) – очаги некроза + дистрофия клеток; III (выраженная) – поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки; IV (резко выраженная) – тотальный некроз опухоли [12]. В последующем полученные данные при расчете НПИ, степень лечебного патоморфоза, стадия и гисто-

тип РМЖ учитывались при выборе адъювантного лечения. Прогностические характеристики были сопоставлены с показателями 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Статистическую обработку полученных данных проводили с учетом количественных и качественных показателей, применяли метод однофакторного дисперсионного анализа. Учитывались следующие показатели: средняя арифметическая величина, среднее квадратичное отклонение, ошибка средней арифметической, дисперсионного анализа (analysis of variance – ANOVA). Проводили расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) и оценку его значимости, показатели диагностической эффективности лучевых методов.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе пациентки были в возрасте от 30 до 80 лет (медиана 52.79 ± 10.19 года [54 (45; 59)], 95% ДИ: 50.48–55.11). Наиболее частой локализацией опухоли был верхненаружный квадрант МЖ (86%), с метастатическим поражением 1–4 регионарных лимфатических узлов. В группу наблюдения включены пациентки с первично операбельным и первично нерезектабельным РМЖ:

- 67.5% (n=40) больных с первично операбельным (резектабельным) РМЖ, IB, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадий;
- 32.5% (n=37) человек с первично нерезектабельным (местно-распространенным) раком: IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC стадиями).

При первичном мпМР-исследовании по данным SV 1H-MPC пациентки были разделены на 2 подгруппы по наличию или отсутствию (+/-) пика **tCho**:

- подгруппа **tCho+** из 46 (59.7%) человек (95% ДИ: 48.6 – 69.9);
- подгруппа **tCho-** из 31 (40.3%) человека (95% ДИ: 48.6 – 69.9) (рис. 4, а, б).

Корреляционной зависимости стадии заболевания и наличия **tCho** в опухолях в сравниваемых подгруппах не отмечено (ρ Спирмена=0.1359). В зависимости от стадии заболевания подгруппы

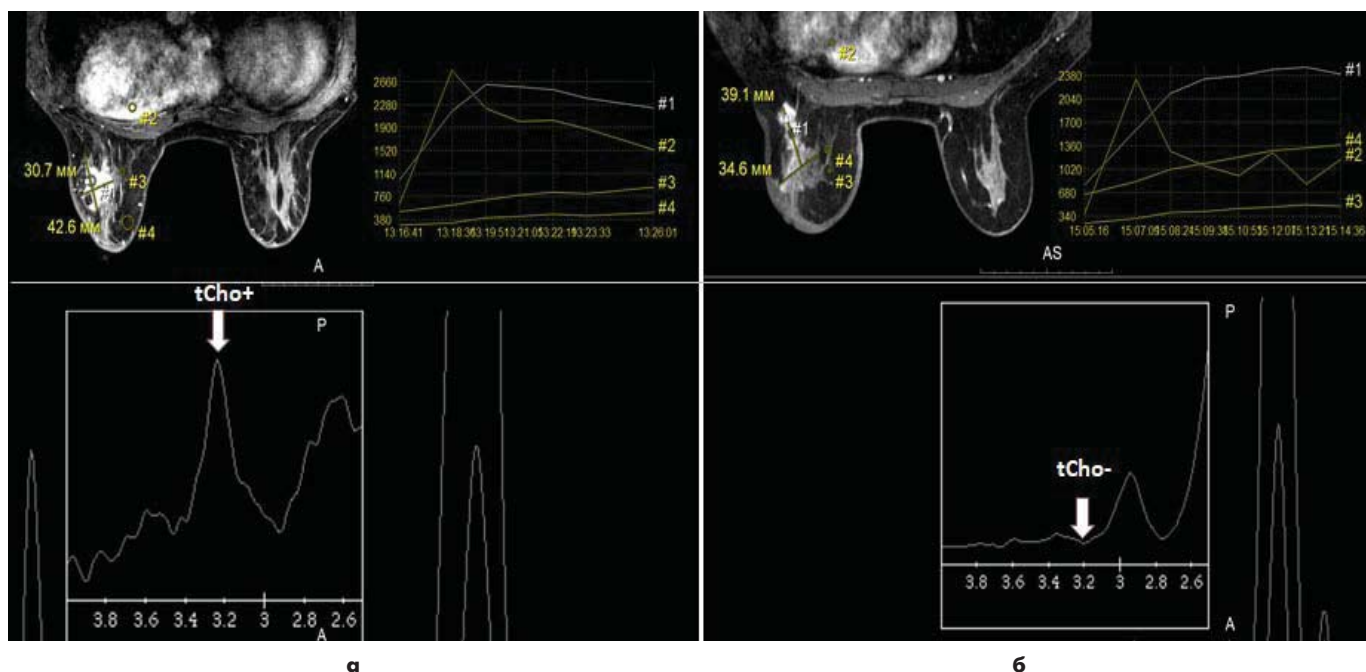


Рис. 4. МР-маммограммы больных РМЖ (разные пациентки), у которых при первичном мпМР-исследовании выявлены опухоли в виде сегментарных зон патологического контрастирования в верхненаружных квадрантах и центральных отделах левых МЖ. По результатам SV ¹H-MPC пациентки отнесены к tCho+ (пики на 3.2 ppm – а) и tCho- (пики на 3.0 ppm – б)

Таблица 2

Распределение пациенток в зависимости от стадии заболевания и наличия tCho, n=77

Стадия РМЖ	Количество больных				p=0.2383
	tCho+ (n=46; 59.7%)		tCho- (n=31; 40.7%)		
	абс.	%	абс.	%	
IB	0	0.0	1	3.2	
IIA	6	13.0	5	16.1	
IIB	14	30.4	13	41.9	
IIIA	10	21.7	3	9.7	
IIIB	11	23.9	6	19.4	
IIIC	5	10.9	3	9.7	

Примечание: * значение $p > 0.05$ – статистически достоверных различий сравниваемых значений в подгруппах tCho+ и tCho- не отмечено.

tCho+ и tCho- были сопоставимы (табл. 2).

При учете данных ИГХ-анализа и сопоставлении их с результатами SV ¹H-MPC установлено, что наличие пика tCh являлось *предиктором неблагоприятного прогноза РМЖ*. В подгруппе tCho+ установлены умеренно и низкодифференцированные опухоли, причем преобладал низкодифференцированный РМЖ G3, с наименее благоприятным прогнозом, который зарегистрирован в 2/3 случаев (p Спирмена=0.59).

В подгруппе пациенток tCho-:

- в 19.4% наблюдений установлена высокая степень дифференцировки опухоли – G₁ (менее агрессивной, с лучшим прогнозом);
- умеренно и низкодифференцированные опухоли выявлены практически в равных соотношениях: G₂ – у 38.7% пациенток, G₃ – у 49.1%.

В подгруппе tCh+ в 82.6% (n=38) опухоли были с высокой пролиферативной активностью. Среднее значение Ki-67=43.24±3.69% (тест Манна–Уитни для зависимости экспрессии ядерного антигена Ki-67 и tCh+ составил W=435.5).

Прослеживалась *положительная корреляция средней силы* между наличием пика tCh, гиперэкспрессией белка HER2-neu (p Спирмена=0.49) и *отрицательная корреляция* с наличием рецепторов к ER (p Спирмена=-0.334), что было наиболее значимо для HER2+, Triple negative (Basal-like) и Luminal B (ER-, HER2/neu+, PR+/-) подтипов.

Прогностическое значение характера ответа опухоли на предоперационную химио- и/или гормональную терапию имели не только результаты первичного обследования с установлением

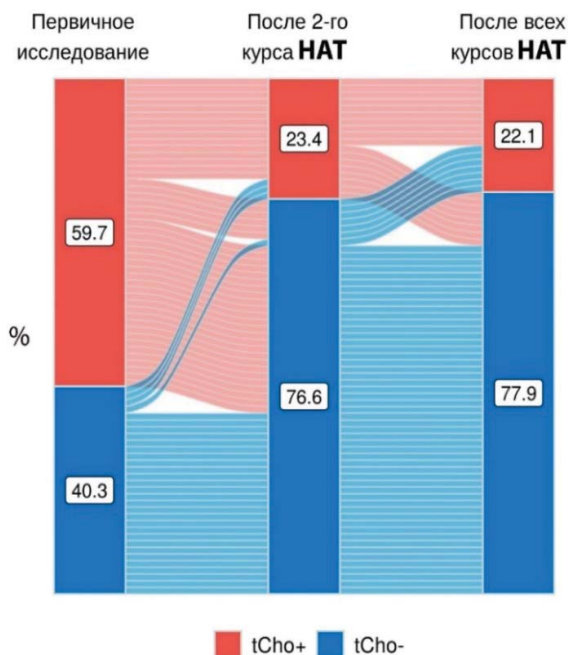


Рис. 5. Динамика содержания Cho по данным SV ¹H-MPC (χ^2 Мак Немара=25.29, $p < 0.0001$)

стадии заболевания, степени дифференцировки, уровня пролиферативной активности, гистологического и молекулярного типов РМЖ, но и динамика результатов мпМРТ. При этом слабая динамика уменьшения размеров опухоли, ограничения диффузии молекул воды, характер контрастирования остаточной опухоли, выявленные измененные регионарные лимфатические узлы свидетельствовали о худшем прогнозе. Учитывая, что tCho+ РМЖ ассоциировался с неблагоприятными биомаркерами, установленными в ходе ИГХ-анализа, провели оценку содержания tCho до лечения, после 2-го курса НАТ, затем в остаточной опухоли по результатам SV ¹H-MPC в динамике, по окончании НАТ. После 2-го курса НАТ из 46 пациенток, у которых при первичном исследовании зарегистрирован tCho, его наличие при повторной SV ¹H-MPC установлено в 18 (39.1%) случаях (95% ДИ: 15.3–33.9), к концу лечения – у 17 (37%) пациенток (95% ДИ: 14.3 – 32.5). Таким образом, на фоне НАТ tCho исчезал практически в $\frac{2}{3}$ случаев (рис. 5).

Отмечено, что после 2-го курса НАТ, кроме исчезновения tCho, отмечалось характерное изменение коэффициента ИКД, который увеличивался с $0.79 \pm 0.01 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\sigma=0.08$, 0.78 (0.72; 0.85) до $0.97 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\sigma=0.25$, 0.87 (0.80; 1.06) ($p < 0.0001$; 95% ДИ: 0.12 – 0.24 для разницы).

В остаточной опухоли после завершения НАТ отмечалось выраженное увеличение ИКД по сравнению с исходными показателями до $1.15 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (0.88; 1.34, $p < 0.0001$; 95% ДИ: 0.28–0.44 для разницы).

Исчезновение признаков ограничения диффузии молекул воды на фоне лечения прослеживалось преимущественно в центральных отделах опухолей, что соответствовало фиброзным и некротическим изменениям. Динамика опухолей на фоне НАТ характеризовалась не только структурной перестройкой, но и изменением их размеров, что определялось по результатам вычисления суммы 2 диаметров и МР-волнометрии.

После окончания НАТ у всех пациенток ($n=77$) прослеживалась тенденция к уменьшению суммы 2 диаметров опухолей с 58.03 ± 8.95 до 22.82 ± 6.13 мм. Значимого различия между размерами образований МЖ в подгруппах не установлено, размер опухоли не зависел от наличия или отсутствия tCho.

В подгруппе tCho+ ($n=46$; 59.7%) сумма 2 диаметров при первичном МР-исследовании достигала 59.7 ± 2.55 мм ($\sigma=17.29$; 40 (27.43; 78.5)), в подгруппе tCho- ($n=31$; 40.7%) – 54.84 ± 2.92 мм ($\sigma=16.23$; 31 (23.5; 46.5), при $p=0.0747$ (95% ДИ: -14.74 – - 0.72).

При сопоставлении абсолютных значений уменьшение суммы 2 диаметров образований МЖ после НАТ по сравнению с исходным, соответствующее частичному ответу (PR), было практически в $\frac{3}{4}$ наблюдений: в подгруппе tCho+ – у 80.4% пациенток, в подгруппе tCho- – у 77.4% больных. Полный ответ (CR) опухоли на НАТ определялся в 6.5% случаев. Уровни PR и CR в сравниваемых подгруппах были сопоставимы, различия касались стабилизации (SD) и прогрессирования (PD) заболевания.

При tCho+ SD отмечена в 4.3% случаев. У пациенток, в опухолях которых был tCho- при первичной SV ¹H-MPC, после НАТ SD не отмечено, и почти в 1.8 раза чаще зарегистрировано PD, достигающее 16.1%, по сравнению с подгруппой tCho+, в которой этот показатель составил 8.7%.

Кроме оценки изменения линейных размеров опухолей (по сумме их 2 диаметров), была проведена МР-волнометрия. После окончания 2-го курса НАТ выявлена незначительная тенденция к уменьшению объема образований с 30.03 ± 6.95 до $22.48 \pm 2.86 \text{ см}^3$ ($\sigma=19.41$; 12.21 (6.19; 29.63)). После окончания лечения объем опухолей сократился практически в 3 раза и достиг $11.36 \pm 2.96 \text{ см}^3$ ($\sigma=16.47$; 5.32 (1.94; 12.37)).

С учетом полученных данных об ответе РМЖ на НАТ по критериям RECIST 1.1, стадии заболевания (с установлением резектабельности), типа роста и гистотипа опухоли определялся объем хирургического вмешательства. Мастэктомии выполнены 67.5% ($n=52$) пациенткам с местнораспространенным (первично неоперабельным)

Сравнительный анализ диагностической эффективности определения динамики размеров опухоли по критериям RECIST 1.1 и МР-волюмометр

Показатели	RECIST 1.1,% (95% ДИ)	МР-волюмометрия,% (95% ДИ)
Se	88.2 (46.8 – 96.9)	91.5 (72.0 – 99.0)
Sp	66.2 (32.2 – 94.9)	71.2 (31.9 – 90.1)
Ac	78.3 (53.6 – 93.0)	89.6 (64.1 – 90.9)
PVP	84.5 (55.3 – 87.3)	79.5 (61.1 – 91.8)
PVN	92.7 (60.7 – 95.9)	97.9 (72.7 – 99.1)

РМЖ со стабилизацией (SD) или прогрессирующим (PD) заболеванием. В остальных 32.5% ($n=25$) случаях проведены различные по характеру органосохраняющие операции.

Резекционный материал опухоли и регионарных лимфатических узлов был подвергнут гистологическому исследованию с определением степени лечебного патоморфоза. В 40.3% ($n=31$) случаев установлена высокая эффективность проведенных курсов НАТ, среди них преобладали больные, у которых при первичном исследовании не выявлено наличия пика tCho в опухоли:

– III (выраженная) степень с полями некроза и выраженной дистрофией клеток при сохранении единичных атипичных клеток определялась в подгруппе tCho+ у 15.2% человек и в 19.4% в подгруппе tCho-;

– IV (резко выраженная) степень с тотальным некрозом опухоли установлена в 15.2% случаев при tCho + и у 35.5% больных в подгруппе tCho-.

Отсутствие эффекта НАТ или слабый ответ зарегистрированы у 59.7% женщин в исследуемой группе:

– I (слабая) степень в виде дистрофии отдельных клеток установлена у 23.9% пациенток с tCho+ и у 12.9% – при отсутствии пика холина (tCho-);

– II (умеренная) степень – с наличием единичных очагов некроза и дистрофии клеток была у 45.7% больных в подгруппе tCho+ и в 32.3% случаев при его отсутствии (tCho-).

Результаты морфологического исследования резекционного материала с определением степени лечебного патоморфоза были соотнесены с ответом опухолей на проводимую системную медикаментозную терапию, который устанавливали по данным изменения размеров опухолей в сравниваемых tCho+ и tCho- подгруппах (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют более высокую чувствительность МР-

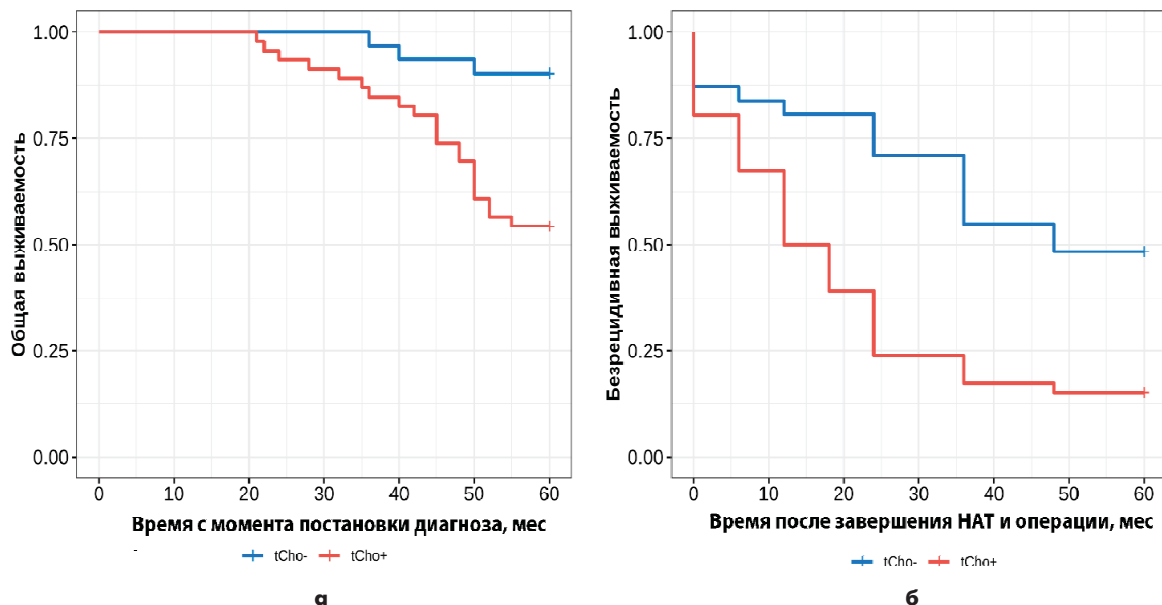


Рис. 6. Общая (а) и безрецидивная (б) 5-летняя выживаемость пациенток в зависимости от содержания холина в опухоли:

– уровень общей 5-летней выживаемости в подгруппе tCho+ достиг 54.3% (95% ДИ: 41.7 – 70.8) и 90.3% (95% ДИ: 80.5 – 100,0) в подгруппе tCho- (HR=5.85; 95% ДИ: 1.74 – 19.63, $p=0.001$);

– уровень безрецидивной 5-летней выживаемости пациенток в подгруппе tCho+ достиг 5.2% (95% ДИ: 7.7 – 30.1) и 48.4% (95% ДИ: 33.6 – 69.6) в подгруппе tCho- (HR=2.85; 95% ДИ: 1.57 – 5.15, $p<0.0001$)

волюмометрии в оценке ответа РМЖ на НАТ, что, вероятно, связано с отсутствием потери информации о размере опухолей, которые имели неправильную форму, в виде сегментарных и регионарных зон с мультифокальным или мультицентрическим характером роста.

Полученные результаты были важны не только в планировании хирургического вмешательства, но и ассоциировались с прогнозом выживаемости, учитывались при расчете НПИ. Установлено, что наиболее неблагоприятный прогноз был в подгруппе пациенток, у которых при первичной SV¹H-МРС выявлен высокий пик tCho.

Среднее значение НПИ=5.52±0.14 (σ =0.94, 5.61 (4.64; 6.24)), что соответствовало «плохому» прогнозу в 58.7% (n =27) случаев и «умеренному» у 39.1% (n =18) пациенток (уровень прогнозируемой выживаемости 50–70%).

В подгруппе tCho- среднее значение НПИ=4.37±0.23 (σ =1.28; 4.44 (3.63; 5.24)): «отличный» – у 6.45% больных (выживаемость 93%); «хороший» – 12.9% (выживаемость 85%); «умеренный» – 58.1% (выживаемость 70%); «плохой» – 22.6% (выживаемость 50%).

Содержание общего Cho в опухоли и прогноз выживаемости по значениям НПИ имели положительную корреляционную зависимость средней силы (ρ Спирмена=0.4014 (p =0.0003, 95% ДИ: 0.1949 – 0.5738); V-статистика Крамера=0.4131 (95% ДИ: 0.1362 – 0.6105); ПОШ=5.5972 (95% ДИ: 2.1617–15.7274, p =0.000295).

В последующем при динамическом наблюдении в течение 60 мес данные, полученные при вычислении НПИ по прогнозу исхода РМЖ, совпали с результатами 5-летней общей и безрецидивной выживаемости (рис. 6, а, б).

Выводы

1. Выполнение SV¹H-МРС в рамках протокола мпМРТ позволяет оценить метаболическую структуру опухолей МЖ, выявить наличие пика tCh, как предиктора наиболее неблагоприятного прогноза умеренно или низкодифференцированного РМЖ с высокой пролиферативной активностью.

2. Проведение мпМР-исследования МЖ (с SV¹H-МРС, ДКУ и ДВИ) у больных РМЖ позволяет с высокой точностью оценить местную распространенность процесса, а также структурные изменения опухоли на фоне НАТ.

3. Результаты мпМРТ МЖ при сопоставлении с анализом степени лечебного патоморфоза отличались высоким потенциалом в оценке ответа опухоли на НАТ по критериям RECIST 1.1 (A_c =78.3, 95% ДИ: 53.6 – 93.0) и МР-

волюмометрии (A_c =89.6, 95% ДИ: 64.1 – 90.9), определении прогноза выживаемости и исхода РМЖ (наиболее неблагоприятный прогноз был в подгруппе tCh+, где преобладали I и II степени патоморфоза, отмеченные в 69.6% случаев).

Литература

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – С. 250. [Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi v Rossii v 2017 godu – M. MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii. 2017. 236 p. In Russian].
2. Портной С. М. Современные принципы лечения больных первично-операбельным раком молочной железы // Вестник Московского онкологического общества. – 2010. – № 4. – С. 2–4. [Portnoy S. M. Modern principles of treatment of patients with primary operable breast cancer – Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva. – 2010. – №4. – P. 2–4. In Russian].
3. Абдылдаев Д. К. и др. Прогностическая значимость клиничко-морфологических характеристик при медулярном раке молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН – 2000. № 3. – С. 13–16. [Abdyldaev D. K. et al. Prognostic significance of clinical and morphological characteristics in medullary breast cancer // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN – 2000. – №. 3. – P. 13–16. In Russian].
4. Доросевич А. Е., Наперстяникова В. В., Баженов С. М. Роль современных методов морфологического исследования в уточнении биологических особенностей и морфогенеза рака молочной железы у человека // Архив патологии – 2010. – Т. 72. – № 5. – С. 3–8. [Dorosevich A. E., Naperstjanka V. V., Bazhenov S. M. The Role of modern methods of morphological studies to clarify the biological characteristics and morphogenesis of breast cancer in humans // Pathology Archive – 2010. – V. 72. – № 1. – P. 3–8. In Russian].
5. Апанасевич В. И. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Онкологической Маммологии (РООМ) по УЗИ и лучевой диагностике; 2016. [Apanasevich V. I. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Oncological Mammology (ROOM) on ultrasound and radiation diagnostics; 2016. In Russian]. URL:<http://breastcancersociety.ru/download/677>.
6. Джемлиханова Л. Х. и др. Количественная иммуногистохимия // Архив патологии. – 2010. Т. 72. № 1. – С. 51–56. [Dzhemlikhanova L. Kh. et al. Quantitative immunohistochemistry // Pathology Archive – 2010. – V. 72. – № 1. – P. 51–56. In Russian].
7. Снегирев А.А., Григоренко А.А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. № 1. – С. 134–137. [Snegirev A. A., Grigorenko A. A. Therapeutic pathomorphosis as an indicator of the effectiveness of treatment and prognosis of breast cancer – Far Eastern Medical Journal. – 2013. – № 1. – P. 134–137. In Russian].
8. Hata T. et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography // Journal of the American College of Surgeons. – 2004. – V. 198. – №. 2. – P. 190–197. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.10.008.
9. Корнеева И. А. и др. Современные подходы к оценке эффективности лечения опухолей репродуктивной системы с использованием критериев RECIST, GCIG // Российский онкологический журнал. – 2012. – №. 3. – С. 54–58. [Korneeva I. A. et

al. *Modern approaches to evaluating the effectiveness of treatment of tumors of the reproductive system using the RECIST, GCIg criteria* // *Russian Oncology Journal*. – 2012. – № 3. – P. 54 – 58. In Russian].

10. Меладзе Н. В. и др. Роль магнитно-резонансной маммографии и магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2018. – № 99 (1). – С. 13–22. [Meladze N. V. et al. *The Role of magnetic resonance mammography and magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of breast tumors*. *Journal of Radiology and Radiology*. – 2018. – № 99(1). – P. 13–22. In Russian]. doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22.

11. Ненахова Ю. Н., Лядов В. К., Поддубная И. В. Циркулирующие опухолевые клетки: биология, методы выделения, клиническое значение при раке молочной железы // *Современная онкология*. 2016. – № 3. – С. 76 – 82. [Nenakhova Yu. N., Lyadov V. K., Poddubnaya I. V. *Circulating tumor cells: biology, isolation methods, clinical significance in breast cancer* // *Modern oncology*. – 2016. – № 3. – P. 76–82. In Russian].

12. Лисаева А. А. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2011. – № 4. – С. 19–23. [Lisaeva A. A. et al. *Therapeutic pathomorphism of malignant tumors: clinical and morphological criteria. Classifications. The prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors* // *Tumors of the female reproductive system*. – 2011. – № 4. – С. 19–23. In Russian].

Финансирование исследования и конфликт интересов.

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Автор заявляет, что предмет и содержание данного исследования не затрагивают конкурирующих интересов.

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ ДЛЯ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.А. Ковтун^{1*}, М.И. Савельева², А.В. Трофименко³, В.В. Бояринцев³

¹ ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва,

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

NEURAL TISSUE BIOMARKERS FOR TOPICAL DIAGNOSTICS OF BRAIN DAMAGE

N.A. Kovtun^{1*}, M.I. Savelieva², A.V. Trophimenko³, V.V. Boyarincev³

¹Clinical Hospital №1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: Kovtun.na@mail.ru

Аннотация

В современном мире одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения являются повреждения головного мозга. В настоящее время есть возможность с использованием КТ, МРТ установить повреждения центральной нервной системы, сопровождающиеся нарушениями структур головного мозга, однако данные методы не позволяют дифференцировать характер повреждения нервной системы, оценить тяжесть повреждения и последствия травмы. За последние 30 лет получена новая информация о биомаркерах, появление которых в крови коррелирует с повреждением различных структур головного мозга и которые в перспективе могут использоваться в прогностических моделях. Альтернативные методы, такие как измерение уровня биомаркера в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа и его модификаций, были тщательно изучены, чтобы определить, можно ли с их помощью получить информацию о степени повреждения мозговой ткани и/или прогнозировать клинический исход. Сложности в поиске подходящих биохимических маркеров повреждения центральной нервной системы связаны с малой выборкой обследованных пациентов, а также с их неоднородностью.

Данный обзор биомаркеров повреждения ЦНС должен помочь врачам определять степень и топологию повреждений нервной ткани.

Ключевые слова: протеин S100β, нейронспецифическая енолаза, биомаркеры, травматическое повреждение мозга, диагностика.

Abstract

In the modern world, brain damage is one of the leading causes of mortality and disability. Currently, CT and MRI diagnostics reveals impairments in the central nervous system, but it does not differentiate the damage nature, its severity and consequences. For the last 30 years, new information about biomarkers appeared. Their presence in blood correlates with impairments of various brain structures and, in future, they may be used for predictive options. The alternative techniques, such as the assessment of biomarker level in serum with the immunoenzyme analysis and its modifications, have been carefully studied to determine whether biomarkers can inform about the volume of brain tissue damage and/or predict clinical outcomes. A small sample of studied patients as well as their heterogeneity make it not easy to find suitable biochemical markers for defining impairments in the central nervous system.

The given review is to help clinicians to define volume and topography of lesions in nervous tissue using biomarker tests.

Key words: s100β protein, neuron-specific enolase, biomarkers, traumatic brain injury, diagnostics.

Ссылка для цитирования: Ковтун Н.А., Савельева М.И., Трофименко А.В., Бояринцев В.В. Биомаркеры повреждения нервной ткани для топической диагностики травмы головного мозга. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 94-101.

По данным ВОЗ, в мире от травм погибает до 2 млн человек в год. Травматическое повреждение головного мозга, часто называемое «тихой эпидемией» [1], определяется как нейротравма,

вызванная механическим воздействием на голову. В Соединенных Штатах ежегодно регистрируется около 2 млн. случаев черепно-мозговых травм (ЧМТ) [2]. По данным Centers for Disease

Control and Prevention (Центр контроля заболеваний), приблизительно 5 млн американцев живут с последствиями ЧМТ, у половины из них имеется определенная степень инвалидности [3]. Одной из главных причин летальных исходов в России у мужчин в возрасте до 45 лет и у женщин в возрасте до 35 лет являются травматические повреждения, из которых 70% составляет тяжелая сочетанная травма [4].

Тяжесть состояния отражает функциональный компонент в итоговой оценке тяжести травмы. Количественная оценка тяжести состояния осуществляется уже в сортировочно-эвакуационных отделениях лечебных учреждений для определения показаний к оказанию пострадавшим квалифицированной медицинской помощи [5].

Единой классификации повреждений нервной ткани не существует. Есть группа заболеваний, имеющих общие клинические проявления и классифицирующихся как органические поражения головного мозга. Данная группа включает достаточно обширное количество болезней, которые проявляются дистрофическими изменениями нервной ткани и нарушением работы нейронов в результате гибели нервных клеток. Выделяют три степени тяжести нарушений [6]:

- легкая степень, когда дистрофическим изменениям подверглись 5-20% ткани мозга;
- средняя степень – выявлено поражение 20-50% нервной ткани, объём повреждений проявляется различными нарушениями деятельности нервной системы;
- тяжелая степень – повреждено 50-70% мозговой ткани, наблюдаются тяжелые невропсихические расстройства.

Важным аспектом в диагностике поражений нервной ткани является оценка исходов и влияние на работоспособность. Согласно российскому законодательству объём повреждения головного мозга относится к медицинским критериям определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека [7]. Ушиб головного мозга является тяжким вредом для здоровья со стойкой утратой трудоспособности, а сотрясение головного мозга является легким вредом для здоровья пациента без утраты трудоспособности.

По возможности восстановления утраченных функций поражения нервной ткани делят на органические и функциональные [8].

Несмотря на наличие интегральных систем оценки поражения нервной системы, их систематизация остается несовершенной.

В реанимационной практике используют стандартные шкалы оценки тяжести состоя-

ния, которые включают также оценку состояния нервной системы в критической ситуации:

- 1) APACHE IV - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - система оценки смертности (Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья). Для оценки используется 12 параметров. Общее число баллов складывается из суммы физиологических параметров (от 0 до 4 баллов для каждого), за исключением шкалы комы Глазго (GCS — Glasgow Coma Score), для которой количество баллов в системе APACHE равно 15 минус GCS. Для оценки используются наилучшие значения в первые 24 ч от момента поступления [9, 10];
- 2) SAPS (Simplified Acute Physiology Score) - упрощенная шкала острых физиологических изменений. А также специально разработанные для травматологии шкалы, такие как:
- 3) TRISS (Trauma Injury Severity Score) - шкала оценки тяжести травмы;
- 4) ISS — (Injury Severity Score) - оценка тяжести повреждения;
- 5) RTS — (Revised Trauma Score) - сокращенная шкала оценки повреждений.

Шкалы TRISS, ISS, RTS используют для оценки тяжести травмы, прогноза и вероятности летального исхода при тяжелой сочетанной травме.

Российские ученые используют шкалы ВПХ-П (MT), ВПХ-П (OP), ВПХ-П (P) для оценки состояния головного мозга после травмы. Шкалы ориентированы на окончательный исход травмы, учитывающий не только вероятность летальности, но и вероятность постоянной инвалидности и длительность утраты трудоспособности. Тяжесть повреждения оценивают путем присвоения каждому конкретному повреждению соответствующего балла тяжести [11].

Факторы оценки повреждения головного мозга

Вследствие гибели клеток головного мозга в сыворотку крови поступают нейротрофические факторы - вещества, основная функция которых – регулировать жизнедеятельность нейронов и глиальных клеток [12]. На основании современных данных выделяемые тканями поврежденного мозга белки могут быть использованы как маркеры. Но есть несколько проблем [13]:

1. Проблема прогноза исходов и осложнений при тяжелой и/или сочетанной травме остается нерешенной вследствие малой изученности факторов и сложностей оценки параметров в длительном периоде.

Краткая характеристика основных биомаркеров

Белок	Норма в сыворотке	Период полураспада	Локализация биомаркеров
S100β	< 0.2 мкг/л	25 мин	Цитоплазма нейронов
NSE	< 15 нг/мл	24 ч	Цитоплазма нейронов
Tau	< 0.02 пг/мл	12 ч	Цитоскелет (микротрубочки)
GFAP	< 0.012-0,07 нг/мл	8 ч	Астроциты
ОБМ	< 1.4 нг/мл	14 дней	Олигодендроциты (миелиновая оболочка)
pNF-H	< 23.5 пг/мл	12 ч	Нейрофиламенты

2. Большинство работ, анализирующих эти вопросы, не используют интегральные шкалы-системы оценки тяжести состояния, что не дает возможности привести исследования к общим выводам.

3. Многие из нейротрофических факторов обладают достаточно низкими параметрами специфичности и чувствительности.

Характеристика основных маркеров представлена в таблице.

Характеристика основных биомаркеров

1. *Белок S100 β* (норма в сыворотке составляет менее 0.2 мкг/л).

Концентрация маркера, указывающая на повреждение нервной системы, более 0.5 мкг/л.

В последнее десятилетие было проведено множество исследований, доказывающих, что биомаркер сыворотки S100β, связанный с транспортными белками, может помочь в диагностике и мониторинге пациентов с повреждением головного мозга. После черепно-мозговой травмы нарушается целостность мембран клеток мозга и глиальный маркер S100β высвобождается в кровь. S100β является маркером повреждения гематоэнцефалического барьера и коррелирует с клиническим состоянием пациента [8]. Этот биомаркер наиболее изучен и входит в стандарт лабораторной диагностики повреждений головного мозга благодаря своей нейроспецифичности.

Помимо диагностической значимости, белок играет значимую роль в нейротрофической регуляции. При легких травмах головного мозга малые концентрации S100β проявляют нейротропные свойства, блокируют NMDA-рецепторы и работают как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии [14].

Белок S100β часто используется в качестве маркера повреждения головного мозга в различных исследованиях. Однако также подтверждено его повышение при следующих факторах: инсульте, сахарном диабете 2-го типа [15], опухолях

головного мозга [16], перинатальных повреждениях нервной системы (внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза и др.).

В клинической практике маркер необходим для анализа повреждений головного мозга во время различных операций. Также отмечается, что в сыворотке крови самая минимальная концентрация S100β наблюдается непосредственно перед индукцией в анестезию. Маркер S100β является удобным биохимическим показателем, так как имеет короткий (25 минут) периода полураспада и его концентрация в сыворотке не зависит от возраста и пола. Концентрация S100β не изменяется при принятии алкоголя, повреждении выделительной системы или нарушении свертываемости крови. Однако S100β может высвобождаться после травм, не связанных с ЧМТ, что ограничивает его использование как маркера повреждений головного мозга во время операций на головном мозге. Также обнаружено повышение концентрации маркера в сыворотке крови при меланоме и сепсис-ассоциированной энцефалопатии [16].

2. *Нейронспецифическая енолаза (NSE)* (норма в сыворотке крови составляет до 15 нг/мл).

NSE является внутриклеточным гликолитическим ферментом 2-фосфо-D-глицерат гидролазы, молекулярная масса которого составляет 78 кДа, период полураспада пептида – 24 ч. NSE локализуется преимущественно в цитозоле клеток. Биомаркер может существовать в различных вариантах, состоящих из трех субъединиц – α, β, γ [17,18]:

- α-субъединица определяется в различных тканях организма;
- β-субъединица определяется при повреждении сердца и поперечнополосатой мускулатуры;
- γ-субъединица определяется при повреждении головного мозга или нарушении гематоэнцефалического барьера.

Точная локализация обеспечивается переменными участками, которые выполняют роль контактов с элементами цитоскелета, что позволяет дифференцировать повреждения тканей в зависимости от детекции субъединиц [19]. Гликолитическая роль NSE сохраняется при онкологических заболеваниях. Экспрессия ферментов гликолиза, в том числе и гамма-енолазы, активизирует эффект Варбурга. Эффект Варбурга заключается в тенденции раковых клеток производить энергию с помощью активного гликолиза с образованием молочной кислоты [20]. В небольших количествах NSE обнаруживается в цитоплазме клеток, не связанных с нервной системой. Так, было отмечено наличие фермента в эритроцитах, клетках предстательной железы и матки (до 15 нг/мл) [19]. Для головного мозга, в частности нейронов, специфичными изоформами фактора NSE являются α - γ , γ - γ , именно эти изоформы носят название γ -енолаза (гамма-енолаза). Они выявляются в высоких концентрациях в нейронах и эндокринных клетках, а также в опухолях, происходящих из этих клеток.

Энзимная активность NSE может увеличиться при распространении патологического процесса на оболочки мозга. При ушибе головного мозга в раннем периоде в крови больных повышается уровень NSE (до 3 сут) [21]. При ушибе средней степени тяжести концентрация фермента достигает максимальных значений на 7-е сутки с последующим снижением до 14-х суток после травмы. При тяжелом ушибе головного мозга содержание NSE максимально нарастает к 5-7-м суткам и сохраняет высокие значения даже на 21-е сутки после ЧМТ. Повышение сывороточного уровня фермента может быть связано как с повреждениями нервной ткани (внутричерепное кровоизлияние, ишемическое поражение, кома и др.), так и с опухолевым ростом и повышением уровня сывороточной NSE после повреждения нейронов или остановки сердца при тяжелом течении сепсиса и септическом шоке.

Таким образом, в настоящее время маркер NSE используют для диагностики заболеваний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга. Доказана его значимость и при других патологиях нервной системы: эпилепсии, болезни Паркинсона, сенильной деменции, болезни Альцгеймера, перинатальном повреждении головного мозга, первичном гипотиреозе, опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме [22].

3. Тау-белок (норма тау-белка в сыворотке составляет не более 0.02 пг/мл).

Одним из биомаркеров травм центральной нервной системы (ЦНС) является белок тау, свя-

занный с микротрубочками, который находится в аксональном компартменте нейронов ЦНС. Способствует передаче импульсов с помощью связывания тубулина, образования и стабилизации сетей микротрубочек, тем самым обеспечивая вязкоупругие свойства нейронов. Вязкоупругость аксональных волокон головного мозга обеспечивает их сопротивление силам растяжения при механическом воздействии за счет гибкости пучков микротрубочек. После травмы головного мозга тау-белок выходит в кровь путем гиперфосфорилирования его различных аминокислотных остатков и расщепления на более мелкие фрагменты - от 10-18 до 30-50 кДа. Эти посттравматические продукты обмена могут проникать в спинномозговую жидкость или кровоток и стать потенциальными биомаркерами повреждения ЦНС, а также использоваться для отслеживания диффузного повреждения аксонов, которое в 15% случаев приводит к вегетативному состоянию или значительно ухудшает когнитивные функции с вероятностью летального исхода более 40%. Тау-белок дает возможность ранней диагностики и разработки ранних стратегий лечения, доказавших свою эффективность [23,24]. Кроме травмы, фосфорилирование белка и агрегация гиперфосфорилированных фрагментов с образованием тау-клубков происходят при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и хроническая травматическая энцефалопатия. Накопление тау-белка возможно и при протекании других нейродегенеративных заболеваний, таких как кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Ниманна – Пика, некоторые формы болезни Паркинсона [25].

4. Глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) (гормальный уровень в сыворотке, по разным данным, варьирует от 0.012 до 0.07 нг/мл).

GFAP является одним из самых надежных биомаркеров при черепно-мозговой травме и иных патологиях головного мозга. GFAP - нейроспецифический белок, который относится к структурному компоненту клеток астроцитарной глии и входит в состав гематоэнцефалического барьера. Маркер GFAP является основным структурным белком промежуточных филаментов цитоскелета астроцитов. В головном мозге GFAP отвечает за поддержку цитоскелета астроцитов. В ответ на травму астроциты могут запустить процесс пролиферации, увеличиваясь в размерах, расширяя свои отростки. Эти морфологические изменения называют астроглиозом, который способствует образованию глиальных рубцов, предотвращая дальнейшее разрушение

нейронных комплексов. Данный процесс сопровождается увеличением выработки GFAP и его транслокацией во внеклеточное пространство. Активация астроцитов может происходить в результате любой травмы, затрагивающей целостность коры головного мозга. Повышение уровня GFAP в сыворотке может быть маркером астроглиоза, однако неясно, является ли увеличение этого белка в крови признаком травмы или выброс маркера происходит в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера.

В настоящее время дифференцированы десять изоформ GFAP. Самые распространенные и хорошо изученные из них:

- GFAP- α - наиболее распространенная изоформа, присущая астроцитам;
- GFAP- β присутствует в шванновских клетках периферической нервной системы;
- GFAP- γ обнаружен в костном мозге и селезенке.

Уровни GFAP в крови повышаются в течение от 3 до 34 ч в случае легких черепно-мозговых травм и могут определяться в сыворотке крови после тяжелых повреждений головного мозга в течение от 2 до 20 ч. GFAP в качестве биомаркера может находиться в форме интактного белка GFAP (50 кДа) или как продукт распада (GFAP-BDP; 44 кДа), который преимущественно высвобождается после повреждения ткани мозга и поступает в спинномозговую жидкость и сыворотку/плазму. Параллельно с исследованиями черепно-мозговой травмы у человека повышение уровня GFAP идентифицировано в нескольких исследованиях тяжелых черепно-мозговых повреждений у крыс [26, 27]. Таким образом, нарушение целостности мембран астроцитарных клеток, регистрируемое по наличию повышенной концентрации GFAP в сыворотке крови, может свидетельствовать о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера и стать предиктором гибели нейрональных клеток, что позволяет использовать биомаркер в алгоритме отслеживания тяжести черепно-мозговой травмы в лабораторной диагностике.

5. Фосфорилированный нейрофиламент Н (pNF-H) (нормальный уровень в сыворотке, по разным данным, варьирует от 0 до 23.5 пг/мл).

Фосфорилированный нейрофиламент Н повышается в течение 3 дней с момента травмы головного мозга и возвращается к пороговому уровню через 2 нед после повреждения. Так как pNF-H экспрессируется в аксонах, определение его содержания возможно при аксональных повреждениях. Фосфорилированный нейрофиламент Н является одним из самых чувствитель-

ных маркеров повреждений нервной ткани. Нейрофибриллы - это структурно-функциональные образования нервной ткани, поддерживающие их форму, обеспечивая связь между органеллами. Нейрофибрилла состоит из филаментов - нейрофиламентов, состоящих из белков. Нейрофиламенты выполняют роль цитоскелета. Нейрофиламенты - актомиозинподобные белки, особенно активные в нитевидной, F-форме. Образование актиновых нитей происходит посредством полимеризации молекул глобулярного G-актина за счет гидролиза АТФ до АДФ [28]. Тремя основными белками нейрофиламентов являются NF-L, NF-M, NF-H.

Друг от друга изоформы нейрофиламентов отличаются молекулярной массой. Нейрофиламенты участвуют в процессе фосфорилирования за счет связи с кальциевой протеиназой. Фосфорилированные формы устойчивы к действию протеаз после выхода из поврежденных аксонов. Следовательно, выделение нейрофиламентов в спинномозговую жидкость или кровь предоставляет информацию о степени аксонального повреждения [29]. Нейрофиламенты активируют процессы роста и созревания нервной ткани, участвуя в возбуждении нервного импульса; обеспечивают функционирование двигательных нейронов, а также сохранение рецепторного и генераторного потенциала клетки. Нейрофиламент не может считаться определяющим диагностическим биохимическим маркером травмы головного мозга, потому что увеличение нейрофибриллярных включений дополнительно может встречаться (повышаться) при следующих заболеваниях нервной системы: болезни Альцгеймера, постэнцефалическом паркинсонизме, прогрессирующем надъядерным параличе, неврите зрительного нерва, злокачественных опухолях мозга, инсульте [30].

6. Основной белок миелина (норма в сыворотке составляет менее 1.4 нг/мл).

Повышение основного белка миелина идентифицируется в сыворотке крови при повреждении нервной системы. Миелин является смесью липоидных и белковых веществ, которые входят в состав внутреннего слоя оболочки нервного волокна. Структурно миелиновая мембрана состоит из двух видов белков - внутренних, прочно связанных с мембраной, и внешних, расположенных поверхностно. Основным белком миелина можно обнаружить при следующих заболеваниях: травмах центральной нервной системы, онкологических заболеваний головного мозга, рассеянном склерозе, подостром склерозирующем панэнцефалите, вирусном энцефалите [31].

Наибольшее количество исследований основного белка миелина зарегистрировано при изучении рассеянного склероза [32]. При данном заболевании деградация общего белка миелина или его фрагментов приводит к тому, что маркер поступает в спинномозговую жидкость и может быть дифференцирован в качестве ведущего лабораторного маркера разрушения миелина для диагностики, оценки прогноза и контроля лечения рассеянного склероза. Нарастание уровня основного белка миелина соотносится с прогрессированием изменений по данным магнитно-резонансной томографии, и концентрация маркера может сохраняться в течение 6 нед с момента обострения течения заболевания [33].

Также часть исследований посвящена количественному динамическому анализу основного белка миелина в сыворотке крови больных с травмами головного мозга [34]. У пациентов после черепно-мозговой травмы уровень основного белка миелина в сыворотке крови возрастает. У пациентов с последующей положительной динамикой концентрация биомаркера в сыворотке крови достоверно ниже, чем у лиц с неблагоприятным исходом (смерть пациента). Авторы исследования пришли к выводу, что концентрация основного белка миелина в сыворотке крови коррелирует со степенью повреждения ткани, что может служить доказательством того, что основной белок миелина является достоверным лабораторным маркером объема и степени повреждения ткани мозга при острых черепно-мозговых травмах [35]. Предполагается, что выделяемый в спинномозговую жидкость биомаркер является одной из форм белка миелина [36]. Требуются дополнительные исследования для подтверждения чувствительности и специфичности этого белка в качестве маркера повреждения нервной ткани.

Заключение

Исследование маркеров повреждений нервной ткани может позволить быстро и точно дифференцировать характер повреждения головного мозга при травмах, нарушениях мозгового кровообращения, заболеваниях нервной системы и послеоперационных осложнениях. При определении нескольких биомаркеров в сочетании с инструментальными методами диагностики может быть установлена локализация поражения нервной системы. Эти биомаркеры имеют тропность к структурам центральной нервной системы (ЦНС), поэтому могут подтверждать их повреждение. S100 β отражает повреждение глиальных клеток, NSE — нейронов, ОМБ — олиго-

дендроцитов, фосфорилированный нейрофиламент — аксонов, тау-белок — аксональных связей, GFAP — астроглии.

К сожалению, на данный момент выделить маркер, отвечающий требованиям чувствительности и специфичности, сложно. Для получения достоверной информации необходимы дополнительные исследования и систематизация полученных данных. Наиболее перспективными биомаркерами черепно-мозговой травмы являются тау-белок, GFAP, нейрофиламент (pNF-H).

Параллельное динамическое изучение лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследований позволит разделить черепно-мозговые травмы по степени тяжести и по давности повреждения. Есть исследования, посвященные тяжелой и сочетанной травме. Биохимическая диагностика повышает объективность постановки заключительного диагноза. Исследование биохимических маркеров повреждений головного мозга малоинвазивное, нетрудоемкое и занимает малое количество времени, поэтому может использоваться в практике и дополнять классические методы диагностики повреждения головного мозга. Исследование биохимических маркеров повреждения нервной ткани позволит подтвердить наличие клеточного повреждения, дифференцировать характер и топичку повреждения, корректировать лечебную тактику, определять прогноз и лечебно-реабилитационные мероприятия, помогать в принятии экспертного решения.

Литература

1. Hoffman S. W., Harrison C. *The interaction between psychological health and traumatic brain injury: a neuroscience perspective* // *The Clinical Neuropsychologist*. — 2009. — V. 23. — №. 8. — P. 1400-1415. doi: 10.1080/13854040903369433.
2. Wright D. W. et al. *CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States* // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. — 2013. — V. 62. — №. 27. — P. 549.
3. Wang K. K. W. et al. *Examining the neural and astroglial protective effects of cellular prion protein expression and cell death protease inhibition in mouse cerebrocortical mixed cultures* // *Molecular neurobiology*. — 2016. — V. 53. — №. 7. — P. 4821-4832. doi: 10.1007/s12035-015-9407-8.
4. Гришанова В. Г. и др. *Патогенез, маркеры повреждения головного мозга и интегральные оценки состояния больных при тяжелых сочетанных травмах* // *Медицина в Кузбассе*. — 2010. — №. 3 [Grishanova V. G. et al. *Pathogenesis, markers of brain damage and integral assessments of the condition of patients with severe combined injuries* // *Medicine in Kuzbass*. — 2010. In Russian].
5. Гуманенко Е. К. и др. *Методология объективной оценки тяжести травм (Часть I. Оценка тяжести механических повреждений)* // *Вестник хирургии им. ИИ Грекова*. — 1997. — Т. 156. — №. 2. — С. 11-16. [Humanenko E. K. et al. *Methodology for an objective assessment of the severity of injuries (Part 1. Assessment of the severity of mechanical damage)* // *Herald of Surgery. AI Grekov*. — 1997. — V. 156. — №. 2. — P. 11-16. In Russian].

6. Witcher K. G. et al. Traumatic brain injury induced neuronal damage in the somatosensory cortex causes formation of rod shaped microglia that promote astrogliosis and persistent neuroinflammation // *Glia*. – 2018. – Т. 66. – №. 12. – С. 2719-2736. doi:10.1002/glia.23523
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ. «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» от 24.04.2008 № 194н (Зарегистрировано в Минюсте РФ 13.08.2008 № 12118). Москва; 2008. [Order of Ministry of health of Russian Federation. «On the approval of the Medical criteria for determining the severity of harm caused to human health» from 24.04.2008 No. 194n (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on 13.08.2008 № 12118). Moscow; 2008. In Russian]. URL: <https://base.garant.ru/12162210/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>.
8. Braine M. E., Cook N. The Glasgow Coma Scale and evidence informed practice: a critical review of where we are and where we need to be // *Journal of clinical nursing*. – 2017. – V. 26. – №. 1-2. – P. 280-293. doi: 10.1111/jocn.13390.
9. Park S. H., Hwang S. K. Prognostic value of serum levels of S100 calcium-binding protein B, neuron-specific enolase, and Interleukin-6 in pediatric patients with traumatic brain injury // *World neurosurgery*. – 2018. – V. 118. – P. e534-e542. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.234
10. Zimmerman J. E. et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients // *Critical care medicine*. – 2006. – V. 34. – №. 5. – P. 1297-1310. doi: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0
11. Гуманенко Е. К., Бояринцев В. В., Супрун В. Ю. Объективная оценка тяжести травм // *Клиническая медицина и патофизиология*. – 1996. – №. 1. – С. 24-37 [Humanenko E.K., Boyartsev V.V., Suprun V. Yu. Objective assessment of the severity of injuries // *Clinical Medicine and Pathophysiology*. – 1996. – № 1. – P. 24-37. In Russian].
12. Гуманенко Е. К. и др. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов. – 2011 [Humanenko E. K. et al. Field surgery of local wars and armed conflicts. – 2011. In Russian].
13. Соколова М. Г. и др. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*. – 2014. – Т. 6. – №. 3 [Sokolova M. G. et al. Neurotrophic factors. Prospects for use in clinical neurology // *Bulletin of the North-West State Medical University. AI Mechnikov*. – 2014. – V. 6. – № 3. In Russian].
14. Селиверстов П. А., Шапкин Ю. Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – 2017. – Т. 9. – №. 2 [Seliverstov P. A., Shapkin Yu. G. Assessment of severity and prediction of the outcome of polytrauma: current state of the problem (review) // *Modern technologies in medicine*. – 2017. – V. 9. – №2. In Russian].
15. Маркелова Е. В., Зенина А. А., Кадыров Р. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – №. 5. – С. 206-206. [Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of brain damage // *Modern problems of science and education*. – 2018. – № 5. – P. 206-206. In Russian].
16. Katsanou P. et al. S100B levels in patients with type 2 diabetes mellitus and co-occurring depressive symptoms // *Depression research and treatment*. – 2018. – V. 2018. doi: 10.1155/2018/5304759.
17. Chen L. et al. Over-expression of S100B protein as a serum marker of brain metastasis in non-small cell lung cancer and its prognostic value // *Pathology-Research and Practice*. – 2019. – V. 215. – №. 3. – P. 427-432. doi: 10.1002/cncr.11409.
18. Gillick K., Rooney K. Serial NSE measurement identifies non-survivors following out of hospital cardiac arrest // *Resuscitation*. – 2018. – V. 128. – P. 24-30. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.010.
19. Shahim P. et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players // *JAMA neurology*. – 2014. – V. 71. – №. 6. – P. 684-692. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.010.
20. Undén L. et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults // *BMC medicine*. – 2015. – V. 13. – №. 1. – P. 292.
21. Alfaroouk K. O., Muddathir A. K., Shayoub M. E. A. Tumor acidity as evolutionary spite // *Cancers*. – 2011. – V. 3. – №. 1. – P. 408-414. doi: 10.3390/cancers3010408.
22. Undén L. et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults // *BMC medicine*. – 2015. – V. 13. – №. 1. – P. 292. doi: 10.1186/s12916-015-0533-y.
23. Isgro M. A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects // *Advances in Cancer Biomarkers*. – Springer, Dordrecht, 2015. – С. 125-143. doi:10.1007/978-94-017-7215-0_9
24. Caprelli M. T., Mothe A. J., Tator C. H. CNS injury: posttranslational modification of the tau protein as a biomarker // *The Neuroscientist*. – 2019. – V. 25. – №. 1. – P. 8-21. doi: 10.1177/1073858417742125.
25. Smith D. H., Hicks R., Povlishock J. T. Therapy development for diffuse axonal injury // *Journal of neurotrauma*. – 2013. – V. 30. – №. 5. – P. 307-323. doi: 10.1089/neu.2012.2825.
26. Irwin D. J., Lee V. M. Y., Trojanowski J. Q. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2013. – V. 14. – №. 9. – P. 626-636. doi: 10.1038/nrn3549.
27. Zoltewicz J. S. et al. Biomarkers track damage after graded injury severity in a rat model of penetrating brain injury // *Journal of neurotrauma*. – 2013. – V. 30. – №. 13. – P. 1161-1169. doi: 10.1089/neu.2012.2762.
28. Yang Z., Wang K. W. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker // *Trends in neurosciences*. – 2015. – V. 38. – №. 6. – P. 364-374. doi: 10.1016/j.tins.2015.04.003.
29. Kim S., Rhim H. Effects of amyloid- β peptides on voltage-gated L-type Ca v 1.2 and Ca v 1.3 Ca²⁺ channels // *Molecules and cells*. – 2011. – V. 32. – №. 3. – P. 289. doi: 10.1007/s10059-011-0075-x.
30. James M. L. et al. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice // *Journal of neurotrauma*. – 2010. – V. 27. – №. 1. – P. 217-228. doi: 10.1089/neu.2009.1022.
31. Ilievski V. et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice // *PLoS One*. – 2018. – V. 13. – №. 10. doi: 10.1371/journal.pone.0204941
32. Гусев Е. И. и др. Неврология: национальное руководство – ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Gusev E.I. et al. Neurology: national guideline. - GEOTAR-Media, 2010. In Russian].
33. Wąsik N. et al. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Acta Neurochirurgica*. – 2020. – P. 1-8. doi: 10.1007/s00701-019-04185-9.
34. Hjalmarsson C. et al. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke // *Journal of Central nervous system Disease*. – 2014. – V. 6. – P. JCNSD.S13821. doi: 10.4137/JCNSD.S13821.
35. Астахин А. В., Евлашева О. О., Левитан Б. Н. Кли-

ническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11. – №. 4 [Astakhin A. V., Evtasheva O. O., Levitan B. N. *Clinical and diagnostic significance of the main myelin protein and neuron-specific enolase in medical practice // Astrakhan Medical Journal. - 2016. - V. 11. - №. 4. In Russian*].

36. Thelin E. P. et al. *Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity // Critical Care. – 2016. – V. 20. – №. 1. – P. 285. doi: 10.1186/s13054-016-1450-y.*

37. Glushakova O. Y. et al. *Cerebrospinal fluid protein biomarker panel for assessment of neurotoxicity induced by kainic acid in rats // Toxicological Sciences. – 2012. – V. 130. – №. 1. – P. 158-167. doi: 10.1093/toxsci/kfs224.*

РАБДОМИОЛИЗ: ЧТО НОВОГО В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ?

А.А. Фёдорова^{1,2*}, Д.Е. Кутепов^{1,2}, А.В. Зубарев^{1,2}, И.Н. Пасечник², Н.В. Хабарина²

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

RHABDOMYOLYSIS: WHAT'S NEW IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT?

A.A. Fedorova^{1,2*}, D.E. Kutepov^{1,2}, A.V. Zubarev^{1,2}, I.N. Pasechnik², N.V. Khabarina²

¹Clinical Hospital №1 of Department of President Administration, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of President Administration, Moscow, Russia

E-mail: dr.fedorova.anna@gmail.com

Аннотация

Рабдомиолиз представляет собой нарушение целостности мышечных волокон скелетных мышц, сопровождающееся резорбцией продуктов цитолиза в интерстициальное пространство и системный кровоток. В обзоре литературы освещены этиологические факторы и патогенез рабдомиолиза, включая развитие острого повреждения почек. Описываются методы лабораторной и лучевой диагностики, применяемые для подтверждения диагноза. В обзоре литературы представлены данные зарубежных и отечественных авторов о результатах применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных рабдомиолизом. Анализ показал, что на сегодняшний день используются такие методы детоксикации, как заместительная почечная терапия и плазмаферез. Перспективным является использование сорбентов, способных элиминировать миоглобин, участвующий в развитии острого повреждения почек.

Ключевые слова: рабдомиолиз, миоглобин, соноэластография, заместительная почечная терапия, гемосорбция.

Abstract

Rhabdomyolysis is a pathology characterized by the violation of skeletal muscle fibers integrity accompanied by the resorption of cytolysis products into the interstitial space and systemic blood flow. The present literature review highlights rhabdomyolysis etiological factors and pathogenesis including acute kidney injury. Techniques of laboratory and radial diagnostics for confirming this diagnosis are described. One can also find there data of foreign and domestic publications on the effectiveness of extracorporeal detoxification in patients with rhabdomyolysis. The analysis performed has shown that currently, such detoxification approaches as renal replacement therapy and plasmapheresis, are used. Sorbents have shown to be effective too in the elimination of myoglobin which is involved in the acute kidney injury process.

Key words: rhabdomyolysis, myoglobin, sonoelastography, renal replacement therapy, hemodialysis.

Ссылка для цитирования: Фёдорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В., Пасечник И.Н., Хабарина Н.В. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 102-109.

В повседневной практике врача интенсивной терапии встречаются больные, при обследовании которых отмечаются высокие показатели креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобина (МГ), что в последующем может приводить к развитию острого повреждения почек (ОПП) и летальным осложнениям. Критическим состоянием, при котором на фоне повышения КФК и МГ развивается ОПП, является рабдомиолиз (РМ).

В основе РМ лежит грубое нарушение целостности мышечных волокон скелетных мышц, сопровождающееся резорбцией продуктов цитолиза в интерстициальное пространство и системный кровоток.

РМ может варьировать от бессимптомного течения заболевания с транзиторным повышением КФК до развития летальных осложнений.

Первые клинические случаи РМ, возникшего в результате травматических сдавлений скелетной мускулатуры, были зарегистрированы в 1908 г. у пострадавших в результате землетрясения в городе Мессина (Италия). Английские ученые E. Wywaters и D. Veall в 1944 г. установили, что у пострадавших при бомбардировках Лондона немецкой авиацией во время Второй мировой войны МГ играл ведущую роль в развитии почечной недостаточности и неблагоприятного исхода [1,2].

В отечественной литературе А.Я.Пытель в 1945 впервые описал травматический РМ под названием «синдром размозжения и травматического сжатия конечностей». Н.Н. Еланский в 1950 г. на основании материалов Ашхабадского землетрясения 1948 года подробно описал клиническую картину и лечение травматического РМ, а также высказал мнение о ведущей роли токсикоза в развитии данной клинической картины [3,4].

J.Kogein и соавт. в 1959 г. разделили РМ, возникающий как в результате нагрузок, так и без нагрузок. В 1972 г. были описаны случаи РМ, связанные с наследственным дефицитом ферментов [2].

Согласно данным литературы, РМ встречается у 5-11% популяции. Частота РМ увеличивается в результате стихийных бедствий и катастроф. Примером может служить землетрясение в Турции, произошедшее в 1999 году. По данным M.Sever и соавт. из 5302 пострадавших, госпитализированных в стационары страны, у 12% имелась патология почек и 9% потребовался гемодиализ (ГД) [5]. В 4-33% случаев РМ является основной причиной развития ОПП, с летальностью от 3 до 50% [6,7].

Этиологические факторы, приводящие к развитию РМ, многочисленны и подразделяются на травматические и нетравматические.

Наиболее часто РМ связан с травматическим повреждением мышц в результате дорожно-транспортных, производственных происшествий, стихийных бедствий, вооруженных конфликтов и при позиционном сдавлении в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.

В литературе описаны случаи развития РМ как следствие высокочастотного поражения электрическим током или удара молнией. Так, по данным С.Rosen и соавт., у 10% пострадавших в результате воздействия электрическим током наблюдалась картина РМ [8].

С проявлениями РМ сталкиваются врачи различных клинических специальностей. В сосудистой хирургии развитие РМ обусловлено эмболией, тромбозом или стенозом магистральных артерий. Восстановление магистрального кровотока в ранее ишемизированной конечности приводит к массивному поступлению в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, МГ и биологически активных веществ, в результате чего развивается ОПП [9].

Синдром злокачественной гипертермии в 50% случаев является аутосомно-доминантным генетическим расстройством и в 20% случаев - аутосомно-рецессивным, с преимущественным поражением мужчин. Наиболее частой причиной развития РМ при данной патологии является применение сукцинилхолина и галотана во время операций [2].

В практике врачей неврологических отделений клиничко-лабораторные проявления РМ развиваются при возникновении нейролептического злокачественного синдрома, возникающего при назначении галоперидола или в результате отмены леводопы у больных с болезнью Паркинсона.

Большая группа генетических заболеваний может приводить к развитию РМ. К данной группе относятся генетические заболевания, связанные с дефицитом окисления жирных кислот, нарушением метаболизма гликогена и гликолиза, дефицитом дегидрогеназы и дигидролипоамидов. Пусковым механизмом РМ, как правило, являются гипертермия, вирусные инфекции или физические нагрузки [10,11].

Лекарственные препараты, способные ухудшить образование или использование аденозинтрифосфата (АТФ) скелетной мускулатурой, потенциально могут привести к РМ. По данным, представленным Y.Oshima (2011), летальность от лекарственно-ассоциированного РМ составляет в среднем 10%. На основании данных Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США с 2004 по 2009 г., из 8610 случаев лекарственно-ассоциированного РМ доля статинов (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) составила 45% [12,13].

В клинической практике описаны случаи РМ, возникшего на фоне тяжелых водно-электролитных нарушений в виде хронической гипокалиемии, гипофосфатемии и гипонатриемии.

Хронические аутоиммунные заболевания (полимиозит, дерматомиозит) на этапах прогрессирования также могут приводить к РМ.

Инфекции, вызванные вирусом гриппа А и В, вирусом Коксаки, вирусом Эпштейн – Барра, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, могут являться этиологической причиной РМ у 5% больных [14]. У больных с сепсисом в результате действия инфекционных агентов происходит деструкция поперечно-полосатой мускулатуры с массивным поступлением продуктов цитолиза, включая МГ, в системный кровоток. Высокая концентрация МГ, особенно в кислой среде, приводит к образованию нерастворимых конгломератов в почечных канальцах и ОПП [15,16].

Длительные физические нагрузки, особенно выполняемые в условиях высоких температур и влажности, приводят к механическому и термическому повреждению мышц, истощению АТФ. В основе РМ в этих случаях лежит миолиз мышц с повышением КФК, МГ и как следствие ОПП [17,18].

В основе патогенеза РМ лежит разрушение мышц, наступающее как под воздействием по-

вреждающего фактора, так и в результате дефицита энергии [19].

В результате патологического воздействия происходит переключение с аэробного на анаэробный путь синтеза АТФ, который является основным источником энергии в организме человека. Основой для анаэробного гликолиза является внеклеточная глюкоза, или глюкоза, образовавшаяся вследствие распада гликогена. При анаэробном гликолизе происходит истощение запасов АТФ, что приводит к накоплению молочной кислоты и развитию внутриклеточного ацидоза. Энергетический дисбаланс вызывает деполяризацию мембран с нарушением транспорта через нее веществ за счет нарушения функции ионного насоса. Вследствие дефицита кислорода и снижения рН нарушается нормальное функционирование K^+ - Na^+ -АТФазы. В создавшихся условиях ионы K^+ выходят из клеток в сосудистое русло, в обратном направлении поступают ионы Ca^{2+} и Na^+ . Перераспределение электролитов приводит к повышению осмотического давления в миоците, отёку и нарушению его целостности [20]. Некроз миоцитов приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток. В результате ПОЛ происходит образование пероксильных радикалов (ПР), которые представляют собой промежуточные формы, образующиеся в процессе цепных реакций ПОЛ. К ПР относятся супероксид (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал (ОН \cdot). ПР, взаимодействуя с липидами и белками клеточных мембран, вызывают в них необратимые изменения в виде фрагментации белков, окислительного повреждения ДНК и липидов, что приводит к подавлению биоэнергетических процессов в клетке [20].

Повреждение скелетной мускулатуры, которое наблюдается на фоне описываемого патологического состояния, приводит к повышению КФК и образованию избыточного количества МГ. МГ образуется в результате механического или ишемического повреждения миоцитов и обладает способностью проникать через гломерулярную базальную мембрану, связываясь с белком Тамма-Хорсфалла. В условиях кислой реакции мочи в просвете дистальных канальцев образуется малорастворимый осадок в виде цилиндров, вызывающий канальцевую обструкцию, что приводит к ОПП. Кроме этого, МГ способен усиливать почечную вазоконстрикцию на фоне существующей гиповолемии и дополнительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [21-23].

Клиническая картина РМ соответствует течению основного заболевания и носит системный характер. В результате массивного повреждения мышц наблюдается повышение уровня ферментов,

гиперкалиемия и метаболический ацидоз. На фоне тяжёлых водно-электролитных нарушений развивается полиорганная недостаточность (ПОН), включающая мерцательную аритмию, ОПП, ДВС-синдром.

Основной лабораторный маркер РМ – КФК. Считается, что КФК является наиболее чувствительным показателем повреждения миоцитов. Повышение КФК регистрируется через 12 ч после повреждения миоцитов и достигает пиковых значений в течение 1-3 сут. Нормализация показателей КФК наблюдается через 3-5 сут после прекращения повреждения миоцитов. Согласно данным С. Brown и соавт., повышение концентрации КФК свыше 5000 ед/л является неблагоприятным предиктором развития ОПП [24].

МГ – это кислород связывающий белок скелетной мускулатуры и миокарда. В норме МГ связывается с глобулинами плазмы и в минимальном количестве определяется в плазме крови. В результате механического или ишемического повреждения миоцитов происходит массивное поступление МГ в системный кровоток.

Определение МГ в сыворотке крови и моче на ранних этапах заболевания является обязательным при повышении КФК. Необходимо отметить, что МГ имеет короткий период полураспада (2-3 ч) и быстро выводится из организма путём почечной экскреции и метаболизма в печени [2].

Еще одним маркером повреждения миоцитов является карбоангидраза III. Карбоангидраза III является ферментом гликолитического пути и присутствует в высоких концентрациях в скелетной мускулатуре, печени и головном мозге. Повышение данного фермента, особенно в сочетании с КФК, характерно для РМ [25].

Для РМ типичны тяжелые электролитные нарушения, включающие гиперкалиемию, гиперфосфатемию, раннюю гипо- и позднюю гиперкальциемию, а также метаболический ацидоз.

Клинический анализ мочи у больных РМ выявляет изменение ее цвета до красно-коричневого, наличие белка, кристаллов мочевой кислоты и МГ. В клинической практике применяется тест на определение лёгкой цепи миозина, который является положительным в течение 12 сут от момента развития мышечного повреждения [2].

Для постановки диагноза РМ, если речь идёт об атипичном течении заболевания, используется биопсия мышечной ткани с последующим гистологическим исследованием. При гистопатологическом исследовании определяется утрата клеточным ядром его обычной структуры и нарушение рисунка мышечной ткани при отсутствии воспалительных клеток [26]. Однако данный метод яв-

ляется инвазивным, получение результата занимает длительное время.

Лучевые методы диагностики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), не часто используются для диагностики РМ. Работы, посвященные оценке и сравнению их чувствительности в определении РМ, в доступной для изучения литературе единичны. Согласно опубликованным данным, чувствительность этих методик весьма вариабельна: так, А.Е. Lamminen и соавт. было показано, что чувствительность МРТ, КТ и УЗИ составляет 100%, 62% и 42% соответственно [27].

По данным КТ при РМ пораженные мышечные волокна гиподенсивны, определяются признаки их отека и неоднородность структуры [28]. При МРТ-исследовании пораженные мышцы обладают повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенных и STIR режимах и сниженной интенсивностью в T1-взвешенных режимах. Исследование мышц в T2-взвешенном режиме позволяет определить участки некроза мышц [29].

УЗИ мышц при РБ является еще более редко выполняемым исследованием: в литературе в основном встречаются работы, посвященные ультразвуковой оценке состояния почек при РБ на фоне ОПП.

Первое описание использования УЗИ для оценки состояния мышц при РМ, было опубликовано В.Д. Fornage и соавт. в 1986 году [30]. Авторы сообщили о единичном наблюдении у 26-летнего мужчины, находившегося в коме в течение 30 ч после попытки суицида с концентрацией барбитуратов в крови 184 мг/л. На фоне РМ, сопровождавшегося повышением уровня КФК и лактатдегидрогеназы, при УЗИ мышц предплечья пациента были обнаружены гипоэхогенные округлой формы участки (очаги некроза). При динамическом УЗИ, было обнаружено, что через 1 мес произошло восстановление структуры мышц, гипоэхогенные участки в мышечных волокнах отсутствовали.

В дальнейших работах зарубежных авторов было показано, что РМ сопутствуют такие эхографические изменения, как наличие чередующихся участков повышенной и пониженной эхогенности в структуре мышц в острой фазе мышечного повреждения, снижение эхогенности мышечных волокон (вызванное отеком и воспалением мышц), дезорганизация их фасцикулярной архитектоники (представляющей собой участки некроза), наличие мелких жидкостных включений, увеличение толщины мышц [31–33].

При обзоре отечественной литературы мы встретили всего лишь одно клиническое наблюдение,

в котором приведены эхографические признаки поражения мышц при РМ, возникшего у 15-летнего ребенка на фоне вирусной инфекции. Согласно данным, представленным Е.Б. Ольховой и соавт., при РМ определялись УЗИ-признаки поражения мышц в виде их выбухания, повышения эхогенности и увеличения объема [34].

Большинство авторов опубликованных работ сходятся во мнении, что изменения, выявляемые при УЗИ в режиме серой шкалы, не являются специфичными для РМ и могут наблюдаться при других мышечных патологиях, в частности при миозите. Так, снижение эхогенности мышц может быть обусловлено местным воспалением, отеком мышечной ткани, кровоизлияниями при разрывах мышц и многими другими причинами [35].

Такие ультразвуковые методики, как компрессионная соноэластография (СЭГ) и СЭГ сдвиговой волны при УЗИ позволяют определить эластичность мышечной ткани и имеют, на наш взгляд, большие перспективы в использовании у больных с РМ, однако их роль на данный момент не изучена.

Лечение РМ должно включать комплекс мероприятий, направленных на поддержание витальных функций органов и систем, а также профилактику возможных вторичных осложнений. Главной задачей интенсивной терапии является предупреждение развития ОПП. Массивная инфузионная терапия, начатая в первые часы от момента поступления больного в отделение реанимации и интенсивной терапии, направлена на устранение гиповолемии и гипоперфузии почек, что позволяет увеличить секрецию нефротоксичных соединений [36].

В качестве растворов для инфузионной терапии у больных с РМ может использоваться раствор 5% декстрозы, раствор Рингера или 0,9% физиологический раствор. По данным, представленным М.С. Seveg и соавт., при сравнении эффективности раствора Рингера и физиологического раствора у больных с РМ не было обнаружено существенных различий в динамике КФК и предупреждения развития ОПП [37].

В 2013 г. Е.Л. Scharman и соавт. представили обзор 27 исследований, посвященных применению электролитных растворов с целью профилактики РМ-ассоциированного ОПП. Авторы исследования не обнаружили четких рекомендаций по выбору вида электролитного раствора, однако отметили, что инфузионная терапия должна быть начата в течение первых 6 ч после травматического повреждения мышц и необходимо поддерживать темп диуреза не менее 300 мл/ч в течение первых 24 ч [36].

Учитывая, что в результате массивного разрушения мышц и выброса в системный кровоток

продуктов цитолиза у больных РМ развивается тяжёлый метаболический ацидоз, применение натрия бикарбоната является оправданным. Можно предположить, что механизм действия натрия бикарбоната достигается за счет ощелачивания мочи. Изменение рН мочи выше 6.5 приводит к повышению растворимости комплекса МГ-белок Тамма-Хорсфалла и предотвращению ОПП. Однако применение натрия бикарбоната требует осторожности, так как возможно развитие парадоксального внутриклеточного ацидоза и перегрузки объёмом, особенно у больных с дыхательной или сердечной недостаточностью [38,39].

Применение диуретиков, в частности маннитола, у больных РМ имеет свои основания: маннитол позволяет увеличить диурез и ускорить экскрецию МГ. Однако в настоящее время не существует рекомендаций по применению маннитола у больных РМ. Согласно данным литературы, рекомендуется применять маннитол в том случае, если инфузионная терапия оказывается недостаточно эффективной и не удастся получить диурез в объёме 300 мл/ч. Обратной стороной применения маннитола может являться гиповолемия и потенциальное ухудшение почечной функции. В связи с этим включение маннитола в терапию больных РМ возможно только после оценки эффективности инфузионной терапии и темпа диуреза [37].

Поскольку известно, что одним из повреждающих механизмов при РМ, согласно патогенезу, является образование ПОЛ и ПР, то антиоксидантная терапия может быть эффективна в рамках предупреждения развития РМ-ассоциированного ОПП. Эффекты антиоксидантной терапии направлены на ингибирование ПОЛ проксимальных канальцевых клеток и окислительно-восстановительного цикла между железом и железистым МГ. Ацетаминофен, который ингибирует ПОЛ, - вещество, катализируемое гемопroteинами, является одним из нескольких исследуемых препаратов, которые уменьшают выраженность РМ-ассоциированного ОПП. Ацетаминофен ингибирует простагландинсинтазу водорода путем уменьшения катиона протопорфиринового радикала и блокирования образования каталитического тирозильного радикала [40,41]. Тем не менее ни в одном из экспериментальных исследований *in vitro* не была показана необходимость его применения после РМ с целью предупреждения ПОЛ [41].

Развитие осложнений, в частности ОПП, требует проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), такой как ГД, гемофильтрация или гемодиализация. Общепринятыми показаниями для начала ЗПТ являются гиперкалиемия, гиперкальциемия, декомпенсированный метаболи-

ческий ацидоз, гиперазотемия и отечный синдром, рефрактерный к диуретикам. Эффективность ЗПТ как метода снижения концентрации МГ у больных РМ в настоящее время подвергается сомнению [42,43]. Причиной этого является то, что МГ - водорастворимое соединение, которое имеет молекулярную массу 17 кДа. Водорастворимое соединение имеет достаточно низкий коэффициент диффузии и требует конвекционного переноса через мембрану. Таким образом, низкопоточные диализные мембраны практически непроницаемы для МГ. Единственным выходом является использование высокопоточных мембран с площадью от 1.8 до 2.1 м². Согласно данным, представленным T. Naka и соавт., V. Premgi и соавт. и S.A. Sorrentino и соавт., проведение ЗПТ у больных РМ-ассоциированным ОПП с использованием высокопоточных диализаторов с диаметром пор 30-45 кДа позволило увеличить клиренс МГ. Однако в приведённых данных литературы описывают небольшие группы больных [44-46].

Активное применение плазмафереза (ПФ) как одного из методов экстракорпоральной детоксикации у больных РМ в настоящее время находит неоднозначную оценку. Положительным моментом ПФ является его способность удалять из циркулирующей крови широкий спектр токсических веществ, включая МГ. Однако ПФ имеет ограничения по удаляемому объёму плазмы; кроме того, отмечается значимая потеря белка во время сеансов ПФ.

Изучение иностранных публикаций, посвященных применению ПФ у больных с РМ, показало, что речь в них идёт об описании единичных случаев или небольших групп больных [47-49].

Высокая эффективность ПФ у больных с травматическим РМ была продемонстрирована при лечении пострадавших в результате землетрясения в Армении в 1988 г. Согласно данным, представленным П.А. Воробьевым, у 106 пострадавших сеансы ПФ выполнялись в первые сутки после декомпрессии и у 134 пострадавших - в поздние сроки совместно с ГД. Раннее применение ПФ позволило быстро купировать клинические проявления ДВС-синдрома, предупредить развитие ОПП. Применение ПФ совместно с ГД привело к сокращению стадии анурии. Общая летальность, по данным автора, составила 10.5% [50].

В настоящее время гемосорбция (ГС) переживает ренессанс. Это связано с тем, что на смену угольных сорбентов, применение которых сопровождалось высокой частотой побочных реакций, пришло новое поколение селективных сорбентов. Селективные сорбенты позволяют элиминировать определённую группу веществ, отвечающих за поддер-

жание патологического процесса. В первую очередь к данной группе относятся селективные сорбенты, применяемые при лечении сепсиса. Одним из таких сорбентов является система CytoSorb. CytoSorb представляет собой высокотехнологичный гранулированный полимер, позволяющий адсорбировать молекулы до 55 кДа. Первоначально CytoSorb использовался с целью элиминации цитокинов у больных в критических состояниях. Дальнейшие исследования показали, что CytoSorb способен сорбировать эндогенные молекулы, такие как МГ, свободный гемоглобин, что позволяет использовать его при лечении больных РМ [51].

На данный момент нам удалось найти не более 40 публикаций, посвящённых применению CytoSorb у больных РМ различной этиологии. В основном это описания единичных случаев успешного применения сорбента. По данным авторов, применение CytoSorb позволяет не только эффективно снизить МГ и КФК, но и купировать ОПП у больных РМ различной этиологии [15,52-54].

РМ является полиэтиологическим состоянием, которое представляет потенциальную опасность для жизни больного. В настоящее время представления об этиологии РМ расширились и включают не только травматическое повреждение мышц, но и лекарственную или инфекционную природу заболевания. Такие важные клинические признаки РМ, как мышечная слабость, болезненность мышц и изменение цвета мочи в комплексе с лабораторными данными (повышение КФК, МГ) и собранным анамнезом могут помочь в постановке правильного диагноза.

Применение лучевых методов диагностики, таких как компрессионная СЭГ, СЭГ сдвиговой волны, МРТ в T1 – T2-взвешенных режимах и STIR режимах, позволяет определить очаги некроза и повреждения мышц.

Главной задачей интенсивной терапии является устранение причины РМ, стабилизация состояния больного и активная инфузионная терапия растворами кристаллоидов под контролем диуреза и лабораторных показателей. Основной целью инфузионной терапии является предупреждение развития ОПП.

Экстракорпоральные методы детоксикации (ЭМД), применяемые в критических состояниях, активно используются для лечения больных РМ. ЭМД позволяют элиминировать продукты цитолиза, эндогенной интоксикации, образующиеся в результате повреждения и некроза мышц. Наибольшее распространение имеют ПФ и методы ЗПТ, которые применяются самостоятельно либо дополняют друг друга [42,55]. Сорбционная система CytoSorb обладает высоким потенциалом, од-

нако в настоящий момент в литературе представлены единичные клинические наблюдения. Несомненно, необходимы рандомизированные клинические исследования, которые позволили бы сравнить эффективность применения традиционных методов детоксикации (ПФ, ЗПТ) и новых методик (ГС CytoSorb). Изучение их эффективности позволило бы в будущем выработать оптимальную схему применения ЭМД у больных РМ, в перспективе повлияв на конечный результат лечения и снижение развития летальных осложнений. В настоящее же время применение ЭМД основывается лишь на личном опыте врача и технических возможностях стационара.

Литература

1. Маршалов Д. В., Петренко А. П., Глушач И. А. Реперфузионный синдром: понятие, определение, классификация // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – №. 3. – С. 67-72. [Marshalov D.V., Petrenko A.P., Glushach I.A. Reperfusion syndrome: concept, definition, classification. *Patologiya Krovoobrashcheniia i Kardiokhirurgii*. – 2008. – №. 3 – P. 67-72. In Russian].
2. Huerta-Alardín A. L., Varón J., Marik P. E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians // *Critical care*. – 2004. – V. 9. – №. 2. – P. 158-169. doi: 10.1186/cc2978.
3. Еланский Н. Н. О травматическом токсикозе при массивных закрытых повреждениях мягких тканей // Хирургия. – 1950. – №. 1. – С. 3.-7. [Elanski N.N. On traumatic toxicosis in massive closed soft tissue injuries. *Khirurgia*. – 1950. – №. 1. – P. 3-7. In Russian].
4. Пытель А.Я. Синдром травматического сжатия конечностей. Его лечение и профилактика. // Хирургия. – 1951. – №. 10. – С. 3-10. [Pytel A. Ia. Traumatic limb compression syndrome. Its treatment and prevention. *Khirurgia*. – 1951. №. 10. – P. 3-10. In Russian].
5. Sever M. Ş. et al. The Marmara earthquake: epidemiological analysis of the victims with nephrological problems // *Kidney international*. – 2001. – V. 60. – №. 3. – P. 1114-1123. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0600031114.x.
6. Fernandez W. G. et al. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis // *The American journal of emergency medicine*. – 2005. – V. 23. – №. 1. – P. 1-7. doi: 10.1016/j.ajem.2004.09.025.
7. Malinoski D. J., Slater M. S., Mullins R. J. Crush injury and rhabdomyolysis // *Critical care clinics*. – 2004. – V. 20. – №. 1. – P. 171-192. doi: 10.1016/S0749-0704(03)00091-5.
8. Rosen C. L. et al. Early predictors of myoglobinuria and acute renal failure following electrical injury // *The Journal of emergency medicine*. – 1999. – V. 17. – №. 5. – P. 783-789. doi: 10.1016/S0736-4679(99)00084-0.
9. Кутепов Д. Е., Жигалова М. П., Пасечник И. Н. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии // Казанский медицинский журнал. – 2018. – V. 99. – №. 4. – P. 640-644. [Kutepov D.E., Zhigalova M.S., Pasechnik I.N. Pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. – 2018. V.99. – №.4 – P. 640-644. In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2018-640.
10. Berardo A., DiMauro S., Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2010. – V. 10. – №. 2. – P. 118-126. doi: 10.1007/s11910-010-0096-4.
11. de Lonlay P. et al. Acute rhabdomyolysis // *Neuromuscular Diseases*. – 2015. – V. 5. – №. 1. – P. 10-18. doi: 10.17650/2222-8721-2015-1-10-18.

12. Phillips P. S. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels // *Annals of internal medicine*. — 2002. — V. 137. — №. 7. — P. 581-585. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
13. Oshima Y. Characteristics of drug-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the US Food and Drug Administration // *Internal Medicine*. — 2011. — V. 50. — №. 8. — P. 845-853. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4484.
14. Betrosian A. et al. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis // *Intensive Care Medicine*. — 1999. — V. 25. — №. 5. — P. 469-474. doi: 10.1007/s001340050882.
15. Паскьо В. Г. и др. Комплексная терапия сепсиса, осложненного развитием массивного рабдомиолиза // *Лечение и профилактика*. — 2019. — Т. 9. — №. 2. — С. 63-68. [Pasko V.G. et al. Complex therapy of sepsis complicated by development massive rhabdomyolysis. *Lechenie i profilaktika*. — 2019. V.9. №. 2 — P. 63-68. In Russian].
16. Sever M. S. et al. Disaster nephrology: a new concept for an old problem // *Clinical kidney journal*. — 2015. — V. 8. — №. 3. — P. 300-309. doi: 10.1093/ckj/sfv024.
17. Жарский П. Л., Слободянюк О. Н., Слободянюк П. Н. Поражение почек при рабдомиолизе, вызванном физической нагрузкой у людей молодого возраста // *Клиническая нефрология*. — 2012. — №. 5-6. — С. 41-44. [Zharskii S.L., Slobodianiuk O.N., Slobodianiuk S.N. Kidney damage in rhabdomyolysis caused by exercise in young people. *Klinicheskaia nefrologiia*. — 2012. № 5-6. — P. 41-44. In Russian].
18. Atlas-Varon D. et al. Rhabdomyolysis after crawling military training // *Military medicine*. — 2017. — V. 182. — №. 7. — P. e1948-e1952. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00373.
19. Bosch X., Poch E., Grau J. M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — V. 361. — №. 1. — P. 62-72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
20. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // *Вестник интенсивной терапии*. — 2004. — Т. 3. — С. 27-31. [Pasechnik I.N. Oxidative stress and critical conditions in surgical patients. *Vestnik intensivnoy terapii*. — 2004. V.3. — P. 27-31. In Russian].
21. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г. Острое повреждение почек. // М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». — 2015. — С. 488. [Smirnov A. V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Acute kidney damage. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agestvo». — 2015. — P. 488. In Russian].
22. Baines C. P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. — 2011. — V. 16. — №. 3-4. — P. 239-243. doi: 10.3892/mmr.2016.5208.
23. El-Abdellati E. et al. An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: acute kidney injury // *Annals of intensive care*. — 2013. — V. 3. — №. 1. — P. 8. doi: 10.1186/2110-5820-3-8.
24. Brown C. V. R. et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2004. — V. 56. — №. 6. — P. 1191-1196. doi: 10.1097/01.ta.0000130761.78627.10.
25. Bohlmeier V. J., Wu A. H., Perryman M. B. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis // *Rheumatic diseases clinics of North America*. — 1994. — V. 20. — №. 4. — P. 845-856.
26. Hino I. et al. Pravastatin induced rhabdomyolysis in a patient with mixed connective tissue disease // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. — 1996. — V. 39. — №. 7. — P. 1259-1260. doi: 10.1002/arV.1780390730.
27. Lamminen A. E. et al. Acute rhabdomyolysis: evaluation with magnetic resonance imaging compared with computed tomography and ultrasonography // *The British journal of radiology*. — 1989. — V. 62. — №. 736. — P. 326-330. doi: 10.1259/0007-1285-62-736-326.
28. Mian A. Z., Saito N., Sakai O. Rhabdomyolysis of the head and neck: computed tomography and magnetic resonance imaging findings // *Dentomaxillofacial Radiology*. — 2011. — V. 40. — №. 6. — P. 390-392. doi: 10.1259/dmfr/52800685.
29. Moratalla M. B., Braun P., Fornas G. M. Importance of MRI in the diagnosis and treatment of rhabdomyolysis // *European journal of radiology*. — 2008. — V. 65. — №. 2. — P. 311-315. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.033.
30. Fornage B. D., Nerot C. Sonographic diagnosis of rhabdomyolysis // *Journal of clinical ultrasound*. — 1986. — V. 14. — №. 5. — P. 389-392. doi: 10.1002/jcu.1870140512.
31. Nassar A. et al. Rapid diagnosis of rhabdomyolysis with point-of-care ultrasound // *Western Journal of Emergency Medicine*. — 2016. — V. 17. — №. 6. — P. 801. doi: 10.5811/WESTJEM.2016.8.31255.
32. Steeds R. P. et al. Sonography in the diagnosis of rhabdomyolysis // *Journal of clinical ultrasound*. — 1999. — V. 27. — №. 9. — P. 531-533. doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199911/12)27:9<531::aid-jcu7>3.0.co;2-8.
33. Chiu Y. N. et al. Sonographic diagnosis of rhabdomyolysis // *Journal of Medical Ultrasound*. — 2008. — V. 16. — №. 2. — P. 158-162. doi: 10.1016/S0929-6441(08)60017-X.
34. Ольхова Е. Б. и др. Ультразвуковая диагностика рабдомиолиза у ребенка (клиническое наблюдение) // *Радиология-практика*. — 2017. — №. 6. — С. 72-80. [Olkhova E.B. et al. Ultrasonic Appearance of Rhabdomyolysis in a Child (Clinical Observation). *Radiologija-praktika*. — 2017. — V.6. — P. 72-80. In Russian].
35. Делягин В. М. Ультразвуковое исследование мышц в норме и при нейромышечной патологии // *SonoAce-Ultrasound*. — 2015. — №. 27. — С. 68-73. [Deliagin V.M. Ultrasound examination of muscles in normal and neuromuscular pathology. — 2015. — №. 27 — P. 68-73 In Russian].
36. Scharman E. J., Troutman W. G. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2013. — V. 47. — №. 1. — P. 90-105. doi: 10.1345/aph.1R215.
37. Sever M. S., Vanholder R., RDRTF of ISN Work Group on Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. Recommendations for the management of crush victims in mass disasters // *Nephrology dialysis transplantation*. — 2012. — V. 27. — №. Suppl_1. — P. i1-i67. doi: 10.1093/ndt/afv716.
38. Bosch X., Poch E., Grau J. M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — V. 361. — №. 1. — P. 62-72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
39. Berend K., de Vries A. P., Gans R. O. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances // *The New England journal of medicine*. — 2015. — V. 372. — №. 2. — P. 195. doi: 10.1056/NEJMra1003327.
40. Ouellet M., Percival M. D. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2001. — V. 387. — №. 2. — P. 273-280. doi: 10.1006/abbi.2000.2232.
41. Boutaud O. et al. Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2010. — V. 107. — №. 6. — P. 2699-2704. doi: 10.1073/pnas.0910174107.
42. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance // *Critical Care*. — 2005. — V. 9. — №. 2. — P. 141. doi: 10.1186/cc3055.
43. Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review // *Critical Care*. — 2014. — V. 18. — №. 3. — P. 224. doi: 10.1186/cc13897.
44. Naka V. et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report //

Critical Care. — 2005. — V. 9. — №. 2. — P. R90. doi: 10.1186/cc3034.

45. Premru V. et al. High cut off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: A case series // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. — 2011. — V. 15. — №. 3. — P. 287-291. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00953.x.

46. Sorrentino S. A. et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis // *Critical care medicine*. — 2011. — V. 39. — №. 1. — P. 184-186. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feb7f0.

47. Cornelissen J. J. et al. Plasma exchange in rhabdomyolysis // *Intensive care medicine*. — 1989. — V. 15. — №. 8. — P. 528-529. doi: 10.1007/BF00273565.

48. Yang K. C. et al. Treatment of fibrate-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2005. — V. 45. — №. 3. — P. e57-e60. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.003.

49. Swaroop R., Zabaneh R., Parimoo N. Plasmapheresis in a patient with rhabdomyolysis: a case report // *Cases journal*. — 2009. — V. 2. — №. 1. — P. 8138. doi: 10.4076/1757-1626-2-8138.

50. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. (Практическое руководство для врачей и медицинских сестер). // М.: Ньюдиамед-АО. — 1998. — С. 204. [Vorobev P.A. Intermittent therapeutic plasmapheresis. (Practical guide for doctors and nurses). Moscow: Niudiamed-AO. — 1998. — P. 204. In Russian].

51. Kuntsevich V. I. et al. In-vitro myoglobin clearance by a novel sorbent system // *Artificial cells, blood substitutes, and biotechnology*. — 2009. — V. 37. — №. 1. — P. 45-47. doi: 10.1080/10731190802664379.

52. Cianciotta F, Pertosa GB, Gesualdo L. Crush Syndrome: Excellent Recovery of Renal Function by Using Hemoadsorption (Cytosorb® Adsorber) A Case Report. // *Blood Purif*. — 2018. — V. 46. — P. 163-186. doi: 10.1159/000490123.

53. Poli E. C., Rimmele V., Schneider A. G. Hemoadsorption with CytoSorb® // *Intensive care medicine*. — 2019. — V. 45. — №. 2. — P. 236-239. doi: 10.1007/s00134-018-5464-6.

54. Romito F. M. et al. Treatment of Post-Traumatic Rhabdomyolysis with a Combined Purification Strategy: A Case Report. // *Blood Purif*. — 2019. — V. 47. — №. Suppl_4. — P. 30-31. doi: 10.1159/000500179.

55. Хорошилов П. Е. и др. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // *Общая реаниматология*. — 2009. — Т. 5. — №. 5. — С. 16-19. [Khoroshilov S.Ye. et al. Extracorporeal Detoxification in Victims with Severe Concomitant Injury. *Obshchaia reanimatologiya*. — 2009. V.5. — №. 5 — P. 16-19. In Russian] doi: 10.15360/1813-9779-2009-5-16.

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЗАМИ СОЧЕТАННОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНО-ИНФИЦИРОВАННЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ПОСЛЕ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

8 февраля 2020 года состоялся Совет экспертов в области дерматовенерологии

Состав участников Совета экспертов:

Круглова Лариса Сергеевна,

д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

Львов Андрей Николаевич,

д.м.н., проф., руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии МНПЦ дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, Москва

Разнатовский Константин Игоревич,

д.м.н., проф., главный дерматовенеролог Спб., зав. кафедрой дерматовенерологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Хайрутдинов Владислав Ринатович,

д.м.н., проф., Зав. кафедрой кожных и венерических болезней ВМА г. Санкт-Петербург

Сергеев Алексей Юрьевич,

д.м.н., проф., главный редактор Dermatolodgy.ru, Москва

Мурашкин Николай Николаевич,

д.м.н. проф. кафедры УПДП, зав. отделением дерматовенерологии НЦЗД, Москва

Хисматуллина Зарема Римовна,

д.м.н. проф., зав. кафедрой дерматовенерологии БГМУ, Уфа

Хлебникова Альбина Николаевна,

д.м.н., проф. МОНИКИ, Москва

Загтрдинова Ризид Миннесагитовна,

д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ИжГМА, Ижевск

Зиганшин Олег Раисович,

главный дерматовенеролог УФОГ, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, д.м.н., проф., председатель Челябинского отделения РОДВК, Челябинск

Немчанинова Ольга Борисовна,

д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск

Креницына Юлия Михайловна,

д.м.н., проф. кафедры фундаментальной медицины НГУ «Новосибирский государственный университет», Новосибирск

Малова Ирина Олеговна,

д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

Романова Надежда Витальевна,

д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль

Матусевич Сергей Львович,

д.м.н., проф., зав. курсом кафедры инфекционных болезней, с курсом детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, Тюмень

Духанин Александр Сергеевич,

д.м.н. проф. кафедра кафедры молекулярной биологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Романов Дмитрий Владимирович,

д.м.н., проф. кафедры психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Кениксфест Юлия Владимировна

д.м.н., ведущий научный сотрудник, доцент, зав. отделением хронических дерматозов ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

Введенская Элла Валентиновна,

к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль

Касихина Елена Игоревна,

доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, к.м.н., главный врач Научно-исследовательского центра «Клиника дерматологии», Москва

Котрехова Любовь Павловна,

к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Игнатовский Андрей Викторович,

главный врач «Клиники доктора Игнатовского», доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии СПб ГУ, Санкт-Петербург

Сурков Сергей Вячеславович,

врач высшей квалификационной категории, нач. мед., заместитель главного врача ГБУЗ НО «Нижегородский областной кожно-венерологический диспансер» по медицинской части «, Нижний Новгород

Письменная Екатерина Васильевна,

к.м.н., Зам. главного врача по организационно-методической работе, врач высшей квалификационной категории по специальности «дерматовенерология», организатор здравоохранения, Курск

Шнайдер Дмитрий Александрович,

главный врач Саратовского ОКВД, главный внештатный специалист МЗ Саратовской обл. по дерматологии и косметологии, Саратов

Тян Станислав Петрович,

гл. врач Бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Нижневартовский кожновенерологический диспансер», г. Нижневартовск

Кузнецова Екатерина Дмитриевна,

зам. главного врача по ОМР ГБУЗ СОКВД, Самара

Брацихина Наталия Геннадьевна,

к.м.н., зам. главного врача по лечебной части ГБУЗ СК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», Ставрополь

Егорова Юлия Сергеевна,

главный дерматолог ЛО, гл. врач ОКВД, Санкт-Петербург

Материкин Александр Игоревич,

к.м.н., врач-дерматовенеролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва

Ссылка для цитирования: Экспертный совет. Проект рекомендаций по тактике ведения пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, пациентов с вторично-инфицированными состояниями в дерматовенерологии и после косметологических манипуляций. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 110-120.

Цель Совета экспертов: рассмотреть результаты опыта применения препарата Тетрадерм для определения места препарата в алгоритме терапии пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, а также пациентов с вторично-инфицированными состояниями после косметологических манипуляций.

Резолюция Совета экспертов

Предпосылки создания рекомендаций по применению многокомпонентного препарата в дерматовенерологии и косметологии

Анализ современной литературы свидетельствует об отсутствии снижения заболеваемости

пиодермиями, в то же время увеличивается этиологическая значимость бактериальной и грибковой флоры в патогенезе хронических дерматозов. Это связано прежде всего с тем, что в этиологии многих заболеваний кожи бактерии и грибы выступают в качестве этиологического агента — если не возбудителя, то очень важного фактора в патогенезе. Структура дерматозов сочетанной этиологии, по данным ряда авторов, выглядит следующим образом: бактерии и/или грибы являются первичной этиологической причиной у 25% больных дерматозами смешанной этиологии, присоединение вторичной микстинфекции отмечается у 56% больных смешанными дер-

матозами; бактерии и грибы — триггеры, провоцирующие обострение хронических дерматозов (19% больных). Комбинированные топические препараты (кортикостероид + антибиотик + антимикотик) занимают важное место в терапии кожных болезней, при этом клинические ситуации, при которых они показаны, очень многообразны.

Прежде всего, комбинированные с кортикостероидами препараты используются при дерматозах смешанной природы, которые условно можно разделить на две группы:

- стероидчувствительные дерматозы с потенциально возможным вторичным инфицированием;
- инфекционные дерматозы с возможным развитием аллергической реакции или микстинфекции.

Факторы, способствующие развитию вторично-инфицированных состояний при стероидчувствительных дерматозах, включают: патогенез самого дерматоза (нарушение барьерной функции, девиация во врожденной и адаптивной иммунной системах кожи, воспалительный процесс), применение иммуносупрессивных препаратов для терапии, входные ворота для инфекции (эксориации, ксероз и многое другое). В свою очередь пиодермии и микозы в определенных локализациях (складки, места с повышенной склонностью к мацерации) у лиц с сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет, сосудистые заболевания, метаболические нарушения), а также на фоне нерационально подобранной терапии (несоответствие лекарственной формы препарата и локализации или остроты процесса), при сенсibilизации к компонентам топического средства могут сопровождаться аллергическими реакциями и приводить к развитию патологического процесса уже сочетанной этиологии.

Наиболее часто показаниями к назначению комбинированных кортикостероидов являются следующие нозологии: экзема, атопический дерматит, пиодермии, микозы, а также смешанные поражения или осложненные вторичной инфекцией воспалительные и аллергические заболевания. В большинстве случаев практический врач назначает комбинированный препарат эмпирически, лишь предполагая причину дерматоза, так как посевы на микрофлору и чувствительность к антибиотикам и антимикотикам занимают длительное время и не всегда помогают выявить возбудителя. Поэтому очень важными аспектами являются высокая эффективность препарата как в отношении воспаления, так и инфекционного агента, и безопасность.

Появление на российском фармацевтическом рынке инновационного препарата крема Тетрадерм, содержащего глюкокортикостероид топический (ГКС), антибиотик, антимикотик и компонент, активирующий репаративные процессы в коже, определило цель нашей работы — обобщение клинического опыта использования крема Тетрадерм в терапии дерматозов.

Дерматозы сочетанной этиологии

В клинической практике специалисты-дерматовенерологи наиболее часто сталкиваются со стероидчувствительными дерматозами. К данной большой группе дерматозов относятся заболевания кожи, объединенные рядом общих характеристик: воспалительный генез, первичная неинфекционная природа, частое наличие аутоиммунного компонента, а также высокая терапевтическая эффективность топических ГКС. В то же время в процессе хронического, рецидивирующего течения дерматозов (атопический дерматит (АтД), экзема, пузырьные дерматозы и др.) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания часто формируются вторичные инфекционные осложнения, вторичные пиодермиты, требующие дополнительных терапевтических опций. Развитию вторичного инфицирования при хронических дерматозах способствуют следующие эндогенные и экзогенные факторы: наличие входных ворот для инфекции вследствие зуда и эксориаций, наличие полостных элементов, нарушение трофики кожи, повышение рН поверхности кожи, медикаментозная иммуносупрессия при назначении системной терапии (ГКС, иммунодепрессанты, цитостатики), снижение активности противомикробных факторов защиты кожи, а также возможное несоблюдение правил асептики и антисептики при обработке очагов на коже и слизистых. Присоединение вторичной инфекции, вызванной одним или несколькими возбудителями, может наблюдаться более чем у половины пациентов с хроническими заболеваниями кожи, а бактерии и грибы также могут быть триггерами, провоцирующими обострение хронических дерматозов. Подходы к терапии таких состояний предусматривают использование комбинированных наружных средств, содержащих топические ГКС, антимикробные и противогрибковые компоненты.

Многокомпонентные препараты: эффективность, безопасность

Многолетний опыт использования дерматологами фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов с антибиотиками/ан-

ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения

ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГКС, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ*

- Оригинальный 4-х компонентный препарат
- Современные действующие вещества
- Полноценная схема лечения инфицированных дерматозов в одном средстве



Лучший
инновационный
продукт
2019 года**

НОВИНКА
30 г



Мометазон

нефторированный
глюкокортикоид
3 класса

Гентамицин

эффективный
антибактериальный
компонент

Эконазол

современный
противогрибковый
компонент

Декспантенол

противовоспалительное
регенерирующее
средство

* По данным ГРПС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией Мометазон + Эконазол + Гентамицин + Декспантенол.

** Третье место в номинации «Лучший инновационный продукт в сфере медицины, биотехнологий и фармацевтики» премии правительства Санкт-Петербурга за оригинальный комбинированный лекарственный препарат собственной разработки для применения в дерматологии.

Производитель: АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А, Горячая линия: 8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный)
www.vertex.spb.ru, РЕКЛАМА.

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

тимикотиками сегодня представляется обоснованным не только клинически, но и теоретически — благодаря недавним открытиям в патогенезе иммунозависимых и инфекционных дерматозов. *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Malassezia spp.* не только вызывают инфекции кожи, но и принимают непосредственное участие в возникновении, развитии и поддержании воспаления при атопическом дерматите, экземе. Борьба с этими микробами, полная эрадикация или хотя бы сокращение их популяции на коже лишает воспалительные дерматозы их ведущего триггера, а сами микробы — «чувства кворума», усиливающего их вирулентность, и как следствие — дальнейшее повреждение кожи. С этой позиции разработку и внедрение инновационного комбинированного препарата Тетрадерм можно расценивать как ответ на наши новые знания о взаимодействии микробиома и макроорганизма в процессах воспаления кожи. И экспериментальные данные, и клинические исследования последних лет делают обоснованным состав препарата.

Тетрадерм (Tetraderm) — крем для наружного применения. АТХ классификация: D 07XC 03

Мометазон в комбинации с другими препаратами. Фармакологическая группа: антибиотик аминогликозид, декспантенол, кортикостероид для местного применения, противогрибковое средство.

- Мометазона фуруат — кортикостероид сильной степени активности, доказавший свою эффективность и безопасность и отличающийся рядом преимуществ по сравнению с другими топическими кортикостероидами при атопическом дерматите и ряде других наиболее распространенных дерматозов.

- Эконазол — активный в отношении всех возбудителей поверхностных микозов и перспективный антимикотик с доказанной эффективностью при большинстве форм дерматофитии, кандидоза кожи и *Malassezia*-инфекции;

- Гентамицин — активный в отношении *S. aureus* и других бактерий кожи антибиотик с низким риском устойчивости к нему в российской популяции, не резорбирующийся из кожи, но при этом имеющий потенциал к подавлению патогенных для кожи мутаций при хронических дерматозах; опытным путем установлены минимальные подавляющие концентрации 5 актуаль-

Терапевтический индекс топических ГКС (ТИХ)

Показатель	Препарат						
	ГК	ТРИ	БМВ	ГКБ	КП	МПА	ММФ
Вазоконстрикция	4	8	8	8	12	8	8
Сравнительная эффективность при АД	5	10	10	10	15	10	10
Общая оценка эффективности (Э)	9	18	18	18	27	18	18
Атрофия кожи	6	12	12	6	12	6	6
Влияние на системный баланс ГКС	2	4	2	2	4	2	2
Аллергический потенциал	1	1	1	1	1	1	1
Общая оценка безопасности (Б)	9	17	15	9	17	9	9
Терапевтический индекс (Э/Б)	1	1.06	1.2	2	1.5	2	2

Примечание: ГК – гидрокортизон, ТРИ – триамцинолон, БМВ – бетаметазона валерат, ГКБ – гидрокортизона бутират, КП – клобетазола пропионат, МПА – метилпреднизолона ацепонат, ММФ – мометазона фураат.

ных антибиотиков: гентамицина, ванкомицина, азитромицина, хлорамфеникола, цефотаксима в отношении штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *E. Coli*; установлена высокая бактерицидная активность гентамицина и азитромицина для *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *E. Coli* при использовании установленной минимальной подавляющей концентрации. В последние годы на-

метилась тенденция к снижению числа штаммов *S. Aureus*, резистентных к гентамицину.

- Декспантенол – важнейший метаболический фактор для регенерации тканей, репарации кожи и восстановления дефектов ее барьера при зуде и воспалении; устраняющий сухость кожи и оказывающий, кроме того, и непосредственное противовоспалительное действие, что

Таблица 2

Чувствительность бактерий к гентамицину по данным EUCAST, 2018

Виды бактерий	0.125	0.25	0.5	1	2*	4	8	16	32
<i>Escherichia coli</i>	386	5857	16128	9077	1774	428	288	418	319
<i>Proteus spp</i>	5	31	43	26	14	1	1	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	35	188	335	204	57	20	5	12	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	383	1102	3546	7987	4079	1339	682	261
<i>Staphylococcus aureus</i>	1933	10629	16730	8185	1576	343	339	628	1103
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	5	7	0	2	0	0	4	0
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	195	139	12	6	24	24	82	138	124
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	89	30	52	7	27	64	86	90	156
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	2	9	2	5	4	37	28	23
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	4	4	2	4	2	2	1	2
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0	41	54	4	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	5	1	0	0	1	0	0	1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	1	0	1	0	0	0	1	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	4	7	33	105	616	1396	286	39

Примечание: Пороговое значение для *S. aureus* 1 мкг/мл, что соответствует концентрации наружных форм (чувствительны 90.4% штаммов)

Резистентность *S. aureus* [1]

Препараты	Чувствительные		Устойчивые	
	всего штаммов	гены резистентности	всего штаммов	гены резистентности
Ципрофлоксацин	87	7	56	53
Клиндамицин	133	0	10	10
Эритромицин	70	8	73	70
Гентамицин	141	0	2	2
Мупироцин	140	0	3	2
Оксациллин	71	4	72	70
Рифампицин	143	0	0	0
Тетрациклин	141	0	2	2
Триметоприм	139	0	4	3
Ванкомицин	143	7	0	0

сопровождается клиническим эффектом, сопоставимым с действием кортикостероидов слабой силы; клинически доказаны регенерирующее, метаболическое и умеренное противовоспалительное действие декспантенола; высокая безопасность (GRAS status: может быть добавлен в пищу) и эффективность подтверждены в ходе более чем 100 клинических исследований.

На сегодняшний день аналоги данного препарата в мире отсутствуют, более того, эти активные вещества в различных сочетаниях никогда не входили в состав фиксированных комбинаций. Активность препарата Тетрадерм обусловлена фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав: мометазона фуроат оказывает противовоспалительное, противозудное, антиэкссудативное, антипролиферативное действие,

стимулирует апоптоз активированных клеток; гентамицина сульфат оказывает противовоспалительное, противомикробное действие, эконазола нитрат — противовоспалительное, противогрибковое (фунгицидное) действие; декспантенол - противовоспалительное, ранозаживляющее, регенеративное действие. Такая комбинация, безусловно, является инновационной и перспективной в плане применения при широком спектре дерматозов. Мометазона фуроат — топический стероид с доказанной эффективностью и безопасностью, он оказывает патогенетическое действие и является препаратом выбора в терапии таких стероидчувствительных дерматозов, как атопический дерматит, себорейный дерматит, экзема и многие другие, обеспечивая клиническую эффективность терапии более чем в 90 % случаев неза-

Таблица 4

Результаты исследования чувствительности/резистентности грибов *Candida* к Эконазолу

Объект изучения	Чувствительность штаммов к Эконазолу
439 больных ВВК, выделено 593 штамма грибов: <i>Candida albicans</i> (70.9%), <i>Candida glabrata</i> (18.9%), <i>Candida parapsilosis</i> (5,1%) и др.	Чувствительность отмечалась у 94.3 - 98.5% штаммов. (MIC ≤ 1 мг/л) [2]
93 штамма грибов <i>Candida</i> изолировано из мочи: <i>Candida albicans</i> (62.4%), <i>C. glabrata</i> (26.9%)	Все изоляты были чувствительны: 93.5% и 6.5% были дозозависимыми [3]
200 изолятов грибов <i>Candida</i> из очагов ВВК и с кожи	Для изолятов <i>C. albicans</i> : 0.015-0.25 мг/л; для изолятов <i>Candida non-albicans</i> : 0.5-8; 1 -4 и 0.12 - 4 мг/л [4]
100 изолятов грибов <i>Candida</i> из очагов ВВК и с кожи	Все изоляты <i>Candida albicans</i> были чувствительны: MIC 0.016-16,0 мг/л [5]

Эффективность препарата Тетрадерм в дерматовенерологии и косметологии

Показание	Эффективность	Источник
Дисгидротический микоз стоп, дисгидротическая экзема ладоней и подошв, осложненная вторичной инфекцией	Полное разрешение кожного процесса было отмечено у 80% пациентов	[6]
Микробная экзема	Снижение EASI в 3.5. Снижение количества пациентов с <i>S. aureus</i> , который высевался у 10.0% против 100% в исходе	[7]
Экзема, атопический дерматит, микозы гладкой кожи с экзематизацией (эпидермофития паховой области, кандидоз кожи, разноцветный лишай), себорейный дерматит, пузырьные дерматозы с признаками вторичного инфицирования (пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная пузырьчатка Хейли-Хейли), аллергический дерматит, осложненный вторичной инфекцией, дискератоз Дарье, пиодермия с экссудацией	Снижение ДИШС более 90% Клиническая ремиссия и значительное улучшение у всех пациентов	[8]
Зуд вульвы в постменопаузе Аногенитальные формы красного плоского лишая	Полный регресс высыпаний	[9, 10]
Дисгидротическая форма микоза кожи стоп, дисгидротическая экзема, осложненная вторичной инфекцией	Полное разрешение кожного процесса у 80% пациентов к 20-му дню лечения	[6]
АтД, в том числе с явлениями вторичного инфицирования, микробная экзема, истинная экзема, осложненная, акантолитическая (вульгарная) пузырьчатка, осложненная ВП, фотофитодерматит, субкорнеальный пустулез, буллезная склеродермия	При АтД индекс SCORAD редуцировал на 79% у больных со среднетяжелыми проявлениями и на 75% с тяжелыми формами При экземе снижение ОТЭ и ОТЭ Алл составило 96% и 90% соответственно Пузырные дерматозы: снижение ОТП на 90%	[11]
АтД, в том числе с явлениями вторичного инфицирования	Индекс SCORAD снизился на 95.99%	[12]
Пациенты с инфекционно-воспалительными осложнениями после косметологических процедур	ДИШС снизился на 83.5% ДИКЖ снизился на 64.8%	[13]
АтД, острая экзема, хроническая экзема	Полный регресс высыпаний	[14]

висимо от диагноза. Мометазона фураат отличается высоким соотношением показателя «эффективность — безопасность» (табл. 1).

Данные клинических исследований свидетельствуют, что даже длительное использование препаратов с мометазона фураатом не приводит к атрофии кожи, развитию других нежелательных явлений, он обладает минимальным аллергизирующим потенциалом среди других топических ГКС. В отношении антибактериальной и антимикотической составляющих основными факторами эффективности лекарственных препаратов являются чувствительность к ним микроорганизмов. На сегодняшний день основным патогеном при вторично инфицированных дерматозах и пиодермиях считается золотистый стафилококк *S. aureus*, реже встречаются другие возбудители, например, стрептококк *S. pyogenes*. Интерес исследователей к стафилококкам и прежде всего к *S. aureus* при разных дерматозах обусловлен суще-

ствующей проблемой резистентности и сверхрезистентности. Реальностью в дерматологии стали метициллин-резистентные (MRSA) и полирезистентные штаммы стафилококка.

В состав Тетрадерма входит аминогликозид гентамицин. При эмпирическом назначении антибактериальных препаратов врач должен обладать актуальной информацией о чувствительности основных патогенов, чтобы сделать правильный выбор. В исследованиях последних лет была показана высокая чувствительность к гентамицину различных бактерий, в том числе и *S. aureus*. Данные о чувствительности к гентамицину штаммов *S. aureus* показывают, что на протяжении последних десятилетий отсутствует отрицательная динамика в отношении резистентности, в частности *S. aureus* (табл. 2,3).

Наиболее частыми возбудителями дерматофитий являются патогенные грибы *Trichophyton rubrum* (90%) и *Trichophyton mentagrophytes*, var.

Interdigitale, реже эти заболевания вызываются *Epidermophyton floccosum* и грибами рода *Candida*. При вторично инфицированных дерматозах наиболее часто встречаются грибы рода *Candida* и *Malassezia*. Поэтому при эмпирическом назначении препаратов с антимикотической активностью необходимо, чтобы препарат был эффективен в отношении широкого спектра грибов и, в частности, в отношении *Candida* (табл. 4).

Эконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола с фунгистатическим и фунгицидным действием. Эконазол действует на дерматофитов, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, некоторые грамположительные бактерии. Эконазола нитрат применяется как средство местной терапии дерматофитии и кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, разноцветного лишая, эритразмы, а также при вагинальном кандидозе и отомикозах.

Еще одно действующее вещество препарата Тетрадерм — декспантенол 5% — провитамин пантотеновой кислоты (B_3), необходимый компонент метаболизма. Клинически доказаны регенерирующее, метаболическое и умеренное противовоспалительное действие декспантенола и высокая его безопасность (GRAS-status: может быть добавлен в пищу), а эффективность при различных заболеваниях кожи подтверждена в ходе более чем 100 клинических исследований. Основные показания для назначения декспантенола постоянно расширяются и на сегодняшний день включают атопический дерматит, пеленочный дерматит, экзему, а также дерматозы с нарушением барьерной функции с целью восстановления и улучшения репаративных процессов.

Опыт применения Тетрадерма в дерматовенерологии

Эффективность крема Тетрадерм (в виде монотерапии при ограниченных высыпаниях и на фоне общей терапии в соответствии со стандартами оказания помощи больным дерматологического профиля при тяжелых формах дерматозов) была доказана в многочисленных исследованиях при таких заболеваниях, как экзема (микробная, истинная, осложненная вторичной инфекцией), атопический дерматит, микозы гладкой кожи с экзематизацией (эпидермофития паховой области, кандидоз кожи, разноцветный лишай), себорейный дерматит, пузырьные дерматозы с признаками вторичного инфицирования (пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная пузырьчатка Хейли-Хейли), аллергический дерматит, осложненный вторичной инфек-

цией, дискератоз Дарье, фотофитодерматит, субкорнеальный пустулез и буллезная склеродермия, пиодермия с экссудацией. В исследованиях была показана высокая эффективность, подтвержденная купированием клинических симптомов, улучшением качества жизни и в ряде исследований устранением дисбиотических изменений в микрофлоре кожи (снижение колонизации *S. Aureus*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*).

Опыт применения Тетрадерма в косметологии

На сегодняшний день эстетическая медицина, и в частности косметология, представляет собой быстро развивающуюся высокотехнологичную область медицины. Современные достижения эстетической медицины с успехом используются специалистами для решения множества проблем: коррекция возрастных изменений и последствий фотостарения, нарушений пигментации, коррекция рубцов, акне и розацеа, гипертрихоза и алопеции. Отмечено, что ведущее место среди осложнений в практике косметолога занимают инфекционно-воспалительные процессы. Риски развития инфекционно-воспалительных осложнений могут быть связаны с большим числом факторов: нарушением целостности кожных покровов (инвазивные методы, аблятивные лазеры, пилинги, дермабразия), с техникой проведения процедуры (несертифицированные препараты и технологии, неследование рекомендованным протоколам), нарушение правил пред- и постпроцедурной реабилитации. Помимо этого, сами активные компоненты препаратов могут изменять барьерную функцию кожи, приводить к формированию биопленок, что может способствовать развитию вторично-инфицированных состояний, риски увеличиваются при несоблюдении правил асептики и антисептики. Свой вклад в развитие неблагоприятных явлений вносит соматическая патология, не учтенная на стадии обследования больного для выбора тактики терапии и постпроцедурного ведения, к группе повышенного риска относятся хронические курильщики, пациенты с сахарным диабетом, метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, лица с отягощенным аллергологическим анамнезом. В зависимости от времени развития принято различать острые осложнения, которые дебютируют в 1–3-й день после проведения процедуры в виде эритематозно-пустулезных, акнеформных высыпаний, вплоть до формирования абсцессов, и хронические, которые развиваются через 2 нед. или более после процедуры за счет окклюзии лимфатических сосудов и формирования биопле-

Перспективы и обоснование применения крема Тетрадерм в дерматовенерологии

Нозологические формы дерматозов, клинические ситуации	Комментарии
Хроническая экзема, локализация в области нижних конечностей, тыла стоп, кожи подошв	Возможно присутствие дерматофитов, возможна их роль в развитии сенсibilизации
Экзематизированный микоз стоп	Дерматофиты, плесени, дрожжи вызывают сенсibilизацию и развитие экзематозной реакции
Микотическая экзема	Дерматофиты, плесени, дрожжи вызывают сенсibilизацию и развитие экзематозных высыпаний на отдельных участках кожи
Микробная экзема	Патогены вызывают сенсibilизацию и развитие экзематозных высыпаний на отдельных участках кожи
Себорейный дерматит	Сенсibilизация к дрожжеподобным грибам рода <i>Malassezia</i> и к <i>Candida</i> spp.
Себорейная экзема	Сенсibilизация к дрожжеподобным грибам рода <i>Malassezia</i> и к <i>Candida</i> , частое присутствие <i>Staphylococcus</i> spp.
АтД, особенно при локализации в области себорейных зон, верхних конечностей	Доказанное присутствие в высоком титре на коже у большинства больных дрожжеподобных грибов рода <i>Malassezia</i> , у части больных <i>Candida albicans</i> , доказанная сенсibilизация к этим агентам; у 90% пациентов – колонизация кожи <i>Staphylococcus aureus</i>
Атопический дерматит и вторичная инфекция	Возможно сочетание пиогенной флоры и <i>Candida</i> spp., особенно при нерациональной и длительной терапии сильными топическими ГКС
Пузырные дерматозы	Длительная терапия системными ГКС и иммунодепрессантами предрасполагает к пролиферации грибковой флоры на коже и слизистых
Злокачественные лимфомы кожи, эрозивные очаги, опухолевые очаги с некрозом	Длительная терапия системными ГКС и иммунодепрессантами предрасполагает к пролиферации грибковой флоры на коже и слизистых
Высыпания в крупных складках при любых дерматозах	Повышенная влажность, температура, мацерация и выраженная щелочная среда способствуют пролиферации грибковой флоры
Аногенитальный (в том числе вульварный) зуд (микозы, бактериальная инфекция, гормональные изменения), экзема, псориаз, контактный дерматит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, простой хронический лишай, недержание мочи, онкопатология	Зуд либо вызван патогенной флорой, либо сопровождается присоединением вторичной инфекции, в частности бактериальной и микотической, что вызывает острые воспалительные реакции. В этих случаях предпочтение в терапии отдается комбинированным топическим средствам, в состав которых входит кортикостероид, антибиотик и антимикотик. Так как наблюдается ксероз, нарушение барьерной функции кожи, декспантенол может оказывать дополнительное увлажняющее и репаративное действие
Красный плоский лишай аногенитальной зоны, склероатрофический лишай аногенитальной зоны	Применение ГКС в области гениталий, а также особенности анатомии и физиологии этой области на фоне эрозивных изменений слизистой создают условия для присоединения вторичной инфекции
Буллезная склеродермия	Обеспечение противовоспалительного, антибактериального, антимикотического, регенерирующего действия топических лекарственных средств, не прибегая к полипрагмазии
Дерматозы у пациентов с сахарным диабетом	Высоки риски вторично-инфицированных состояний из-за нарушения трофики, барьерной функции кожи. Репаративные процессы замедлены.

нок преимущественно в местах с тонкой и подвижной кожей. Таким образом, практически любая косметологическая процедура, которая сопровождается повреждением барьера кожи, несет в себе риск присоединения не только бактериальной, но и грибковой или вирусной инфекции.

Поскольку большинство косметологических процедур проводится на коже лица, требования к топическим кортикостероидным препаратам, которые могут применяться на данную локализацию, включают обязательное условие: безопасность и минимальные риски развития побочных

эффектов. Входящий в состав Тетрадерма мометазон фураат является нефторированным и характеризуется оптимальным терапевтическим индексом ТИХ, что обуславливает возможность его применения на коже лица.

В исследованиях была показана высокая эффективность (подтверждается динамикой индекса ДИШС, VAS, ДИКЖ) крема Тетрадерм при развитии инфекционно-воспалительных (бактериально-грибковой этиологии) осложненных косметологических процедур. Рекомендованная длительность применения крема Тетрадерм 5–7 дней, кратность применения 2 раза в день.

Заключение

Комбинированный препарат для наружного применения Тетрадерм оказывает противовоспалительное, противозудное, антиэкссудативное, антибактериальное, противогрибковое (фунгицидное) и регенерирующее действие. Активность препарата обусловлена фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав.

Применение крема Тетрадерм показано для лечения больных с осложненными инфицированием аллергодерматозами, атопическим дерматитом, экземой у которых использование монокомпонентных препаратов может привести к ухудшению процесса. Для атопического дерматита, экземы преимущества крема Тетрадерм – это возможность преодоления резистентности к ГКС, вызванной суперантигенами *S. aureus*, уменьшение риска обострения процесса в начале лечения, когда из погибающих под воздействием антимикробного препарата микроорганизмов выделяется большое количество метаболитов, провоцирующих воспаление. Также важным является увеличение продолжительности действия за счет вазоконстрикторного эффекта ГКС – антимикробный агент дольше остается в очаге, медленнее абсорбируется и метаболизируется.

При микозах и пиодермиях при наличии клинических симптомов сенсибилизации к патогенам в качестве топической терапии возможно применение крема Тетрадерм.

При ограниченном процессе АтД, экземы, аллергическом дерматите, осложненных вторичной инфекции, возможно проведение монотерапии кремом Тетрадерм. При среднетяжелых и тяжелых формах АтД, экземы, а также пузырных дерматозах топическая терапия Тетрадермом проводится на фоне стандартной системной в соответствии с тяжестью кожного процесса, предусмотренной актуальными нозологическими Стандартами оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология».

Особая категория – это пациенты с сахарным диабетом. Трофические нарушения, измененный барьер кожи, повышенная склонность к травматизации – основные причины высокого риска как вторичного инфицирования при различных заболеваниях кожи, так и экзематизации процесса при инфекциях кожи. Данные аспекты делают применение крема Тетрадерм обоснованным с различных позиций при дерматозах у пациентов с сахарным диабетом.

В случае развития инфекционных осложнений (исключая вирусные) косметологических процедур применение крема Тетрадерм позволяет быстро купировать все клинические симптомы.

К преимуществам крема Тетрадерм относится более высокая комплаентность пациентов из-за упрощения схемы (меньшее количество используемых одновременно препаратов).

Литература

1. Lee R.S. et al. Genomic epidemiology and antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in New Zealand. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):353–364.
2. Richter S.S. et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2155–2162.
3. Mahmoudabadi A.Z. et al. Lamisil versus clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Iran J Microbiol.* 2013;5(1):86–90.
4. Choukri F., Benderdouche M., Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *J Mycol Med.* 2014;24(4):303–307.
5. Abastabar M. et al. In vitro activity of econazole in comparison with three common antifungal agents against clinical *Candida* strains isolated from superficial infections. *Curr Med Mycol.* 2015;1(4):7–12.
6. Яковлев А. Б., Круглова Л. С. Дисгидроз и дисгидрозиформные дерматозы: особенности клиники, диагностики и лечения // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 72–78. [Yakovleva A. B., Kruglova L. S. Dyshidrosis and dyshidrosiform dermatoses: clinical features, diagnosis and treatment // *Clinical Dermatology and Venereology.* - 2018. - V. 17. - № 4. - P. 72–78. In Russian].
7. Тлиш М.М. и др. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2018. – Т. 94. – №. 4. – С. 60–67. [Tlish M.M. et al. Microbial eczema: possibilities of correction at the present stage // *Bulletin of Dermatology and Venereology.* - 2018. - V. 94. - № 4. - P. 60–67. In Russian].
8. Круглова Л.С. и др. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии // *Медицинский алфавит.* – 2019. – Т. 2. – №. 26. – С. 67–72. [Kruglova L. S. et al. Actual recommendations for the use of a multicomponent drug in dermatology // *Medical Alphabet.* – 2019. – V. 2. – № 26. – P. 67–72. In Russian].
9. Дворянкова Е. В., Невозинская З. А., Корсунская И. М. Дерматологические аспекты зуда вульвы в постменопаузе // *Consilium Medicum.* – 2018. – Т. 20. – №. 6. [Dvoryankova E. V., Nevozhinskaya Z. A., Korsunskaya I. M. Dermatological aspects of vulvar itching in postmenopausal women // *Consilium Medicum.* - 2018. – V. 20. – № 6. In Russian].

10. Дворянкова Е. В. Аногенитальные формы красного плоского лишая // *Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia*. – 2019. – Т. 18. – №. 6. [Dvoryankova E. V. Anogenital forms of lichen planus // *Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia*. – 2019. – Т. 18. – №. 6. In Russian].

11. Кунгуров Н.В. и др. Инновационное комбинированное наружное средство в терапии осложненных дерматозов: опыт использования // *Лечащий врач*. – 2019. – №5. [Kungurov N.V. et al. Innovative combined external agent in the treatment of complicated dermatoses: experience of use. *Attending doctor*. – 2019. – №. 5. In Russian].

12. Перламутров Ю.Н. и др. Новый шаг к лекарственному контролю atopического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. –Т.18. – №3. – С. 302-308. [Perlamutrov Yu. N. et al. A new step towards drug control of atopic dermatitis // *Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia*. – 2019. – V. 18. – №. 3. In Russian].

13. Круглова Л. С., Стенько А. Г., Кручинская М. Г. Вторично-инфицированные состояния после косметологических процедур: тактика ведения пациентов // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т. 1. – №. 7. – С. 100-104. [Kruglova L. S., Stenko A. G., Kruchinskaya M. G. *Secondarily infected conditions after cosmetic procedures: management tactics* // *Medical Alphabet*. – 2019. – V. 1. – № 7. – P. 100-104. In Russian].

14. Невозинская З.А., Мильдзихова Д.Р., Корсунская И.М. Микстинфекция при хронических дерматозах: проблема и пути решения // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2019. – Т. 18. – №.2. [Nevozinskaya Z.A., Mildzikhova D.R., Korsunskaya I.M. *Mixed infection in chronic dermatoses: a problem and solutions*. *Clinical Dermatology and Venereology*. – 2019. – V. 18. – № 2. In Russian].

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОРТИКАЛЬНЫЕ ГИПЕРОСТОЗЫ – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ БОЛЕЗНИ КАФФИ

О.А. Полякова^{1*}, Л.К. Михайлова^{1,2}, Ю.Е. Садовская¹, Е.С. Тырцева¹, В. Г. Кутьина¹

¹ФГБУ «Детский медицинский центр» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

INFANTILE CORTICAL HYPEROSTOSIS (CAFFEY DISEASE). A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASES

O.A. Polyakova^{1*}, L.K. Mikhailova^{1,2}, Y.E. Sadovskaya¹, E.S. Tyrtseva¹, V. G. Kutyina¹

¹Children's Medical Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

E-mail: beresklett@gmail.com

Аннотация

При ведении пациентов с доброкачественными младенческими гиперостозами требуется осведомленность в смежных дисциплинах в связи с особенностями тактики диагностического поиска.

Информированность специалистов первичного звена здравоохранения о младенческом кортикальном гиперостозе имеет важное значение в связи с особенностями тактики диагностического поиска. Младенческий кортикальный гиперостоз – болезнь Каффи имеет аутосомно-доминантный тип наследования, в основе морфологически – воспаление с формированием гиперостозов. Болезнь Каффи необходимо отличать от инфекционных болезней, остеомиелита, последствий частых травм (в том числе как следствие жестокого обращения с ребенком), других заболеваний.

Целью настоящей публикации является ознакомление врачей с особенностями диагностического поиска при гиперостозе. Сделан акцент на важности дифференциальной диагностики при болезни Каффи. В статье представлены клинические наблюдения доброкачественных младенческих гиперостозов у 4 пациентов раннего возраста с дебютом заболевания в первые месяцы жизни. Приведен краткий обзор современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания, являющегося диафизарной дисплазией с аутосомно-доминантным типом наследования. Задачей явилось обсуждение вопросов дифференциальной диагностики и тактики диагностического поиска при младенческих гиперостозах. Нами разработан алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных младенческих гиперостозов.

Ключевые слова: доброкачественный младенческий гиперостоз, болезнь Каффи, диафизарная дисплазия.

Abstract

To put a correct diagnosis of benign infantile hyperostosis (BIH) requires knowledge from the related disciplines due to specific features of the diagnostic tactics.

Primary health care professionals have to know this pathology rather well as it is important for the diagnostic tactics having its specific issues. Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) has an autosomal dominant hereditary type. In the morphological picture - inflammation with hyperostosis formation. In case of Caffey disease, differential diagnostics is very important because it mimics infectious diseases, osteomyelitis, consequences of frequent injuries (including child's abuse) and other pathologies. **Purpose:** To educate physicians concerning features of hyperostosis diagnostics. It is stressed that differential diagnostics in Caffey disease is very important. There are four clinical observations of benign infantile hyperostosis in little patients with the disease debut within the first months of their life. This disease is diaphyseal dysplasia with autosomal dominant hereditary type. A brief review of modern concepts on its etiology and pathogenesis is presented too. The aim was to discuss issues of differential diagnosis and diagnostic tactics in infantile hyperostosis. The authors have developed an algorithm for differential diagnostics of benign infantile hyperostosis.

Key words: benign infantile hyperostosis, Caffey disease, diaphyseal dysplasia.

Ссылка для цитирования: Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Кутьина В. Г. Младенческие кортикальные гиперостозы – обзор литературы и клинические случаи болезни Каффи. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 121-128.

При ведении пациентов с доброкачественными младенческими гиперостозами (ДМГ) требуется осведомленность в смежных дисциплинах в связи с особенностями тактики диагностического поиска. Болезнь Каффи имеет аутосомно-доминантный тип наследования, в основе мор-

фологически – асептическое воспаление с формированием гиперостозов. Болезнь Каффи необходимо отличать от инфекционных болезней, неопластических процессов, остеомиелита, последствий частых травм (в том числе как следствие физического абьюза детей) и метаболических заболеваний.

Впервые ДМГ были описаны в 1945 г врачами J. Caffey и W. A. Silverman. В отечественной литературе впервые наиболее полно младенческие гиперостозы описаны ортопедом М.В. Волковым [1, 2].

Этиология и факторы, способствующие рецидивам, остаются неясными [3, 4]. Наследование – по аутосомно-доминантному типу – мутация в гене *COL1A1* (17q21.33), однако возможна мутация *de novo* – доля случаев неизвестна. Мутация обусловлена повторяющейся заменой аргинина на цистеин (R836C) в альфа 1(I) цепи гена коллагена 1-го типа. Патогенез заболевания окончательно не установлен, однако правомочны гипотезы относительно того, как мутация в гене коллагена вызывает воспалительный процесс и развитие гиперостоза пораженной кости. Патогенез болезни Каффи может быть связан с изменениями клеточного иммунитета [5].

Обычно болезнь Каффи манифестирует в первые 2 мес жизни ребенка, иногда возраст возникновения симптомов варьирует от рождения до 5 мес жизни, однако в редких случаях гиперостоз обнаруживают пренатально при ультразвуковом исследовании, что сопровождается тяжелым течением ДМГ и даже гибелью плода. Пренатальная форма болезни Каффи также имеет аутосомно-доминантный тип наследования и сопровождается патологией легких, кортикальным гиперостозом, деформацией конечностей, многоводием, возникает до 35-го недели гестации [5-7].

P. Navarre и соавт. описали случай рецидива заболевания в подростковом возрасте у пациентки 12 лет с классическим инфантильным проявлением [3].

Клиническая картина болезни Каффи характеризуется главным образом «увеличением объема» конечностей и обусловлена гиперостозом различной степени выраженности, с преимущественным поражением диафизов длинных трубчатых костей [8], реже – плоских костей, нижней челюсти, деформацией конечностей, в ряде случаев – с болевым синдромом, повышением температуры, отеком мягких тканей пораженных конечностей и спонтанно разрешается в возрасте 1-2 лет [1, 9-12]. По данным R.C. Gensure и соавт., в анализе крови могут выявлять биохимиче-

ские маркеры воспаления: лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение С-реактивного белка [13]; анемия и тромбоцитоз были описаны в единичном случае [14]. Рентгенологически у всех пациентов определяется субпериостальный кортикальный гиперостоз диафизов длинных трубчатых костей (с интактностью эпифизов), ребер, лопаток, ключиц и нижней челюсти, иногда с асимметричным распределением, возможна веретенообразная деформация трубчатых костей, поскольку поражается только диафиз [1,8,9]. По данным Katz, по результатам биопсии измененных тканей выявлялись воспалительные изменения, свидетельствующие о неспецифическом воспалительном процессе [15].

В литературе описаны немногочисленные долгосрочные наблюдения патологии. Представлен случай остаточных явлений дизостоза у взрослого пациента, перенесшего младенческий гиперостоз [16]. В других источниках предполагали нарушение оссификации костей скелета у пациента, перенесшего болезнь Каффи [13,16,17].

Цель работы – ознакомить педиатров, хирургов, ортопедов, врачей лучевой диагностики с врожденным системным поражением скелета у детей первых месяцев жизни.

Материалы и методы

За период с 2010 по 2019 г амбулаторно наблюдалось 4 пациента первых месяцев жизни с болезнью Каффи. Семейный анамнез, со слов родителей, неотягощен. Дородовый и инфекционный анамнез без особенностей. Следует отметить, что в одном случае беспокойство ребенка и гипертермию не связывали с диафизарной дисплазией. В двух случаях гиперостоз – случайная находка при выполнении рентгенографии таза при подозрении на дисплазию тазобедренных суставов. Ретроспективно, по данным анамнеза, заболевание манифестировало непродолжительным повышением температуры до субфебрильных значений, состояние требовалось дифференцировать с респираторной инфекцией (см. таблицу). На втором месяце жизни у ребенка родители замечали «утолщение» нижних конечностей. Рентгенологически выявлена причина изменения объема голени в объеме: за счет выраженных гиперостозов длинных трубчатых костей конечностей (рис.1). Болевой синдром оценивался по шкале FLACC (0-5 баллов, где 0 - отсутствие клинических проявлений), достигал 2-3 баллов.

Лечение проводили симптоматическое: 2 пациентам для купирования болевого синдрома и

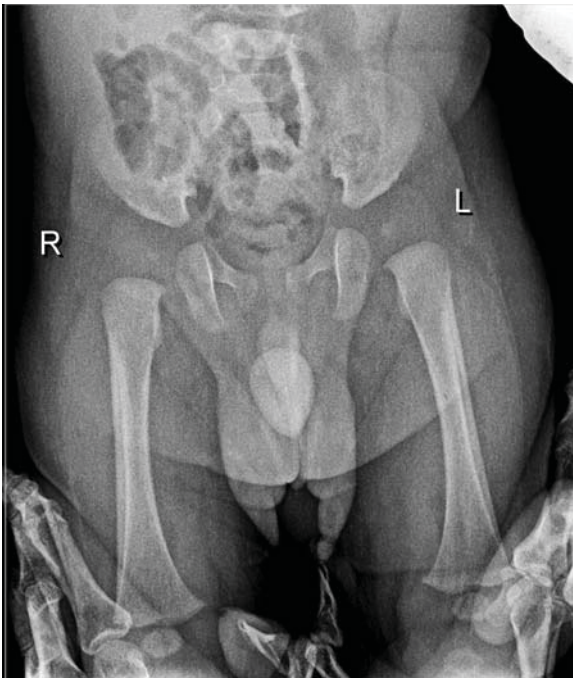


Рис. 1. Рентгенограмма пациента Р., 2 мес. Болезнь Каффи. Гиперостозы диафизов бедренных костей по наружному краю с обеих сторон.

гипертермии назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) прерывистыми, короткими курсами по 2-5 дней, однако эффект был слабopоложительным. Рентгенологически в 2 случаях выявили гиперостозы бедренных костей, костей предплечий и голеней, и у 2 детей – только гиперостозы бедер. В НМИЦ ТО наблюдаются 2 пациента, у которых не отмечали анамнестически, со слов родителей, гипертермии и выраженного болевого синдрома, беспокойство вызывал симметричный отек мягких тканей конечностей, в рамках диагностического поиска выполнена рентгенография верхних и нижних конечностей, которая выявила гиперостоз длинных костей конечностей. Катамнез наблюдения составил от 2 мес до 6 лет, обратное развитие и клинических и рентгенологических изменений в двух случаях достигнуто к возрасту 1.5-1.8 годам, рецидива патологии не отмечалось (в двух других случаях катамнез заболевания



а



б

Рис. 2. Пациентка П. с болезнью Каффи в 3 мес (а) и 16 мес (б).

пока непродолжительный – 4-6 мес). В таблице представлены дифференциальный диагноз, клинические и рентгенологические симптомы пациентов с ДМГ.

В НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова обратились родители пациентки П. в возрасте 3 мес с жалобами на деформацию нижних конечностей, в

Таблица

Рентгенологические, клинические симптомы пациентов с доброкачественными младенческими гиперостозами

№	Возраст манифестации/пол пациентов	Наличие гипертермии	Шкала оценки боли FLACC, Баллы	Рентгенологические симптомы	Предполагаемый диагноз
1	3 мес/ девочка	-	3	Двусторонний, симметричный гиперостоз предплечий, бедер, голеней	Врожденный сифилис
2	2 мес/ девочка	-	3	Двусторонний, симметричный гиперостоз бедер и голеней	Опухоль бедренной кости
3	2 мес/ мальчик	+	2	Двусторонний, симметричный гиперостоз бедер	Врожденный сифилис, остеомиелит
4	2 мес/ мальчик	+	3	Двусторонний, симметричный гиперостоз бедер	Врожденный сифилис

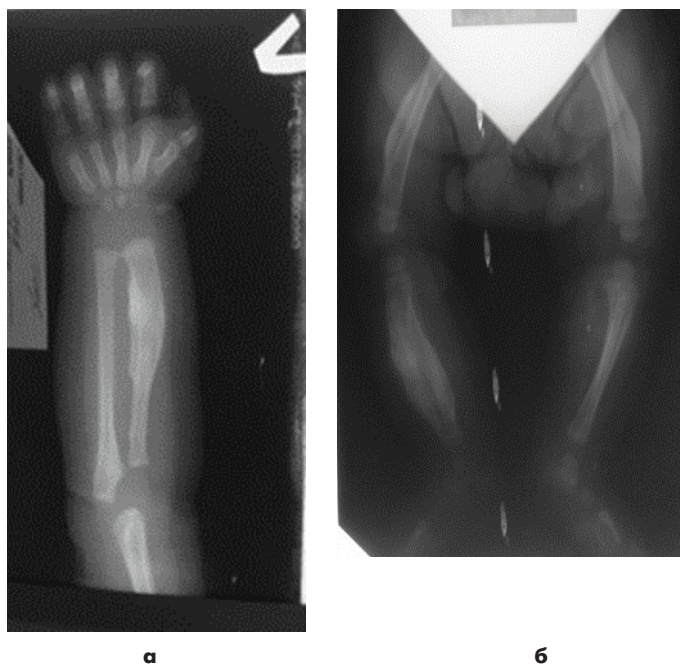


Рис. 3. Рентгенограммы пациентки П. в 3 мес. Болезнь Каффи. Гиперостозы костей предплечья (а), бедренных костей и костей голени (б).

лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства заподозрен врожденный сифилис, однако семейный и инфекционный анамнез не отягощен. Местно: отмечено увеличение объема бедер на 2.7 см, голени на 2.3 см, равнополярное по длиннику. Лабораторные данные: в анализе крови незначительное увеличение СОЭ, СРБ. Рентгенологически определялся гиперостоз длинных трубчатых костей. Через 3 мес отлична спонтанная положительная динамика, с уменьшением объема бедер и голени на 35%, двигательных нарушений не было, девочка в 7 мес начала ползать, в 11 мес самостоятельно начала ходить, клиническое выздоровление в 2 года 4 мес.

Рентгенограммы выполнены в связи с подозрением на остеомиелит, рентгенологически был заподозрен врожденный сифилис, который не подтвердился (рис.3). Окончательный диагноз – болезнь Каффи – был установлен на основании данных анамнеза, рентгенографии, лабораторных данных (биохимический анализ крови – Са, Р, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок, уровень витамина Д, витамина А).

Обсуждение

Вопросы дифференциальной диагностики болезни Каффи в отсутствие клинических рекомендаций требуют особого внимания специалистов (рис.4). Клинико-рентгенологические проявления гиперостозов имеют свои особенности в детском возрасте, рентгенологический метод исследования является ведущим в диагностике, так как диагноз невозможно установить без рентге-

нологического подтверждения болезни Каффи, при этом клиническая картина может быть варибельная – наличие незначительной гипертермии, отека мягких тканей, степень выраженности болевого синдрома. В зарубежной литературе описаны несколько сотен случаев младенческих кортикальных гиперостозов [18]. Можно предположить, что заболевание встречается и чаще, однако не все случаи диагностируют в связи с клинико-рентгенологическими возрастными особенностями течения патологии в детском возрасте и отсутствием выраженного болевого синдрома. В отечественной литературе упоминаний о болезни Каффи крайне мало.

В клинической практике, помимо рентгенографии и лабораторных данных, при болезни Каффи важно оценить выраженность оссалгии по стандартизированным шкалам оценки боли. Среди наиболее известных и удобных в клиническом применении – рейтинговая шкала оценки боли по изображению лица Вонга – Бейкера для детей старше 3 лет. Шкала включает картинки с изображением лиц – улыбающегося лица, что означает отсутствие боли (0 баллов из 5), искаженного гримасой плачущего лица, что означает наибольшую по интенсивности боль (5 баллов из 5). Эта шкала удобна для применения у детей и у пациентов с затруднением вербальной коммуникации. Шкала Вонга – Бейкера также имеет тесную взаимосвязь с показателями визуальной аналоговой шкалы и лицевой шкалы боли (Wong D., Baker C., 1998). Шкала для оценки степени боли в детском возрасте KUSS (1998), которая включает в себя пять критериев: плач, выражение лица, положение тела, положение ног, двигательное беспокойство, все параметры оцениваются в диапазоне от 0 до 5 баллов. N-PASS – шкала интенсивности боли новорожденных, уровень беспокойства и успокоения седативными средствами для младенцев младше 1 года. Шкала оценивает интенсивность боли новорожденных, уровня беспокойства и успокоения седативными средствами. Оценивают ребенка по каждой из пяти категорий: плач, раздражительность; поведение; выражение лица; тонус конечностей; жизненно важные показатели: частота сердцебиения, частота дыхания, кровяное давление, насыщение крови кислородом (SaO₂). Шкала DAN (Douleur Aiguedu Nouveaune) используется для оценки острой и хронической боли у новорожденных по внешним признакам: выражение лица, движения конечностей, самовыражение голосом, которые оценивают в баллах, чем выше балл, тем больший дискомфорт испытывает ребенок [19]. Шкала FLACC (FLACC: face,

legs, activity, cry, consolability) для младенцев и детей до 7 лет, называется «Лицо — ноги — активность — плач — утешаемость». Этот метод оценивает боль по пяти поведенческим признакам, соответственно — выражению лица, движению ног, подвижности, плачу, утешаемости. Шкала CRIES разработана для новорожденных, используется с 32 нед гестационного возраста до 6 мес, оценивается. Каждый из пяти показателей этой шкалы (плач, потребность в кислороде при сатурации ниже 95%, повышение АД и ЧСС, выражение лица и сон). [20].

По нашим наблюдениям оценивать, в амбулаторных условиях болевой синдром было удобней по шкале FLACC, так как острый болевой синдром в описываемых случаях отсутствовал.

Рентгенологические изменения ДМГ диктуют необходимость в первую очередь дифференцировать патологию с врожденным сифилисом, а учитывая клинические проявления в виде локального отека, сопровождающегося болевым синдромом, отеком мягких тканей, требуется исключать травматические повреждения, остеомиелит и другую костную патологию. Среди других сходных состояний нужно выделить следующие:

Врожденная лимфедема клинически сходна с болезнью Каффи в связи с наличием идиопатических отеков, однако данные рентгенологического исследования позволяют исключить эту патологию [21].

Смертельная пренатальная болезнь Каффи (пренатальная болезнь Каффи / дисплазия Каффи). Это состояние, по данным литературы, проявляется до 35 нед гестации и характеризуется кортикальным гиперостозом, а также деформацией длинных трубчатых костей, наличием полигидрамниона и патологии легких плода [22,23]. Аутосомно-доминантный тип наследования с участием генов, отличных от *COL1A1* [13].

Неслучайные детские травмы (физический абьюз ребенка / несчастная травма). Распространенность физического насилия намного выше, чем распространенность болезни Каффи. Анамнез болезни, наличие и характер переломов, другие сопутствующие травматические повреждения мягких тканей, которые не являются характерной чертой болезни Каффи, помогают различать два состояния [4,24].

Врожденный сифилис. Рентгенологическая картина сходна при болезни Каффи и врожденном сифилисе, однако семейный и инфекционный анамнез, данные лабораторной диагностики позволяют разграничить эти состояния [8,25].

Остеомиелит. Гипертермия типична для обоих состояний, однако обнаружение гиперостоза

на рентгенограмме, типичного для болезни Каффи, помогает различать эти патологические состояния. У новорожденных, в отличие от старших детей, воспалительный процесс при остеомиелите распространяется в сторону эпифиза с его повреждением и очень редко (при реактивности новорожденных) — в сторону диафиза с развитием паностита и тотального секвестра. Наблюдаются и метафизарные остеомиелиты - вблизи ростковой зоны. Периостальная реакция резко выражена. Истинная секвестрация наблюдается редко, причем даже крупные секвестры могут рассасываться. Ранние рентгенологические симптомы наблюдаются у детей с 3-го до 10-го дня от начала заболевания, причем у детей до 3 лет - на 3-й и 5-й день. Рентгенологические проявления эпифизарного остеомиелита разнообразны и зависят от возрастных особенностей длинных трубчатых костей. К ранним признакам остеомиелитов у детей следует отнести изменения со стороны мягких тканей, которые выявляются на сравнительных рентгенограммах в виде исчезновения межмышечных прослоек, увеличения объема мышц, смазанности линий, отделяющих их от подкожной жировой клетчатки. Эти изменения можно наблюдать через 24-48 ч от начала заболевания. К ранним рентгенологическим признакам эпифизарного остеомиелита следует отнести остеохондрит. Последний развивается не только в пораженной кости, но и в других трубчатых костях. Остеохондрит считался ранее патогномичным признаком раннего врожденного сифилиса костей. Остеохондрит проявляется в виде изменений в зонах предварительного обызвествления (по А. С. Рейнбергу - плотный вал, который в нормальных условиях выступает в виде гладкой полоски между эпифизарным хрящом и губчатым веществом метафиза), а при эпифизарном остеомиелите - повышение интенсивности описанной тени - полоска на границе эпифизарного хряща и метафиза - «зона уплотнения». Эта «зона уплотнения» сменяется расширенным участком зоны пониженной интенсивности в сторону диафиза. Эти симптомы могут быть зарегистрированы на 4-й день от дебюта заболевания. Однако этот симптом не имеет самостоятельного значения, так как является результатом неспецифической реакции кости на различные заболевания и наблюдается в том числе и при раннем врожденном сифилисе. Вместе с тем при остеомиелите этот симптом сочетается с местными проявлениями воспаления, температурной реакцией, с типичными изменениями периферической крови в виде повышения СОЭ, лейкоцитоза, нейтрофилеза. Для гема-

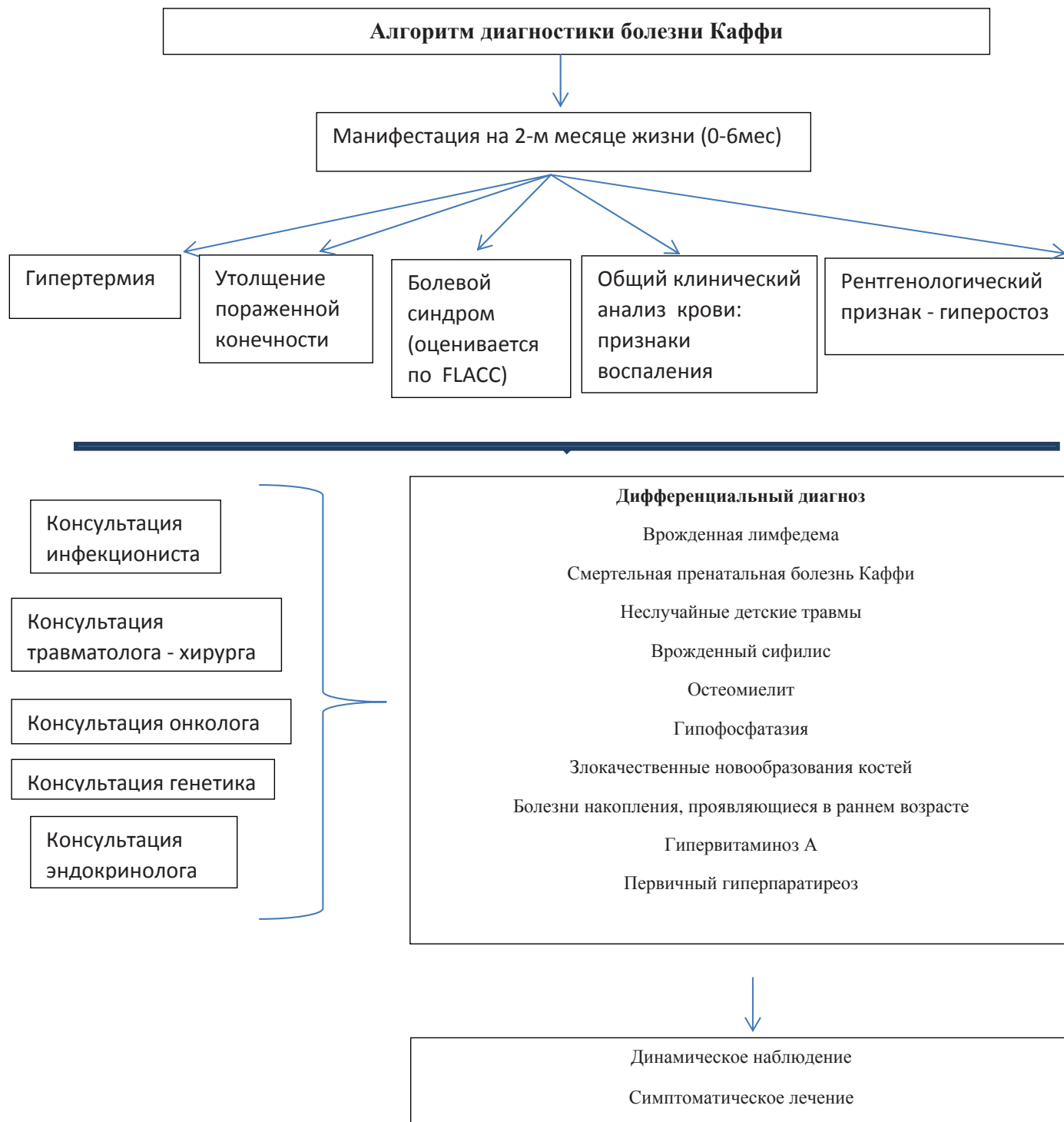


Рис. 4. Алгоритм диагностики болезни Каффи.

тогенного остеомиелита новорожденных характерны бурное клиническое течение и отчетливые анатомо-рентгенологические изменения, что позволяет дифференцировать нозологии [8,9].

Гипофосфатазия. Уменьшение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови отличает заболевание от болезни Каффи. Гипофосфатазия – весьма редкая патология, манифестирует в любом возрасте, в том числе и пренатально. Тяжесть проявления заболевания различная, но наиболее неблагоприятные варианты встречаются

при возникновении заболевания у плода или в раннем детском возрасте (смертность от различных осложнений может составлять 50%)[5].

Первичный гиперпаратиреоз – генетически обусловленное заболевание, вызванное инактивирующей мутацией гена CASR кальций – чувствительного рецептора; от болезни Каффи отличается снижением уровня кальция и фосфора крови, увеличением уровня паратгормона и увеличением выведения кальция, фосфора и аминокислот с мочой. Рентгенологически выявляют нарушение

плотности кости, патологические переломы [5].

Е.П. Здыбская, помимо первичного гиперпаратиреоза и гипофосфатазии, рекомендует проводить дифференциальную диагностику болезни с дефицитом витамина D матери, латентным гиперпаратиреозом матери, врожденной мраморной болезнью плода, гипервитаминозами А и D, множественными диафизарными гиперостозами, мелореостозом (болезнь Лери, ризомономелореостоз), несовершенным остеогенезом [5].

Гипервитаминоз А — может привести к болям в костях и отечности, т.с. к сходным проявлениям с болезнью Каффи [26].

Случай обратимого гиперостоза и отек длинных костей описан у новорожденных при терапии простагландином E 1 (PGE1) врожденного порока сердца [27].

Гиперфосфатемический семейный опухолевый кальциноз (НФТС) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся гиперфосфатемией, нормальной или повышенной концентрацией 1,25-дигидроксивитамина D3 и кортикальным гиперостозом [3].

Болезни накопления, проявляющиеся в раннем возрасте [включая I-клеточное заболевание (муколипидоз II) и ганглиозидоз GM1 типа I], которые могут характеризоваться дизостозом, однако в патологический процесс вовлекается метафиз и клинически патология имеет прогрессирующее течение, что отличает их от болезни Каффи [3].

Злокачественные новообразования костей. Сходство ранних клинических проявлений требует исключения неопластических процессов; J.P. Katz рекомендует проведение биопсии [15]. Для остеосаркомы характерны специфические периостальные реакции: непрерывные с истончением, слоистые, перпендикулярные (тонкие или аморфные спикулы), периостальная саркома ограничена кортикальным слоем диафиза длинной трубчатой кости (особенно бедренной и большеберцовой). Характерны перпендикулярная периостальная реакция и треугольник Кодмана. Параостальная саркома — крупное, рентгеноплотное образование с гладкими дольчатыми или неровными краями, прикрепляющимися к наружной части кортикального слоя. Для саркомы Юинга характерны периостальные реакции — непрерывные с истончением, слоистые или перпендикулярно расположенные (спикулы). Возникает треугольник Кодмана. Для лейкоза и метастазов периостальные реакции типичны — непрерывная, с истончением или расслоением, редко — непрерывная с утолщением. Прерывистые периостальные реакции часты у детей с лейкозом и нейробластомой [8]. Характерные

периостальные реакции позволяют дифференцировать болезнь Каффи со злокачественным неопластическим процессом. Окончательный диагноз устанавливают на основании данных гистологического исследования.

Поскольку болезнь Каффи представляет собой гиперостоз, в острый период полагаем целесообразным брать пациентов с болезнью Каффи на диспансерный учет, динамически наблюдая в острый период заболевания ежемесячно, в период реконвалесценции — 1 раз в 6 мес. Так как болезнь Каффи имеет аутосомно-доминантный тип наследования, показана консультация генетика на этапе планирования семьи для пациентов, имеющих в анамнезе болезнь Каффи. При подтвержденном диагнозе проводят симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, осуществляют динамическое наблюдение за пациентами, согласовывают необходимость ограничений по физическим нагрузкам, выбор вида спорта, тренировочный режим.

Заключение

Болезнь Каффи, несмотря на типичную манифестацию со скудной симптоматикой, часто вызывает трудности при дифференциальной диагностике патологии. При этом рентгенологический метод является основным для подтверждения диагноза. ДМГ, по нашим наблюдениям, имеет благоприятный прогноз исхода заболевания, нуждается в динамическом наблюдении и симптоматическом лечении.

Литература

1. Волков М. В. и др. Наследственные системные заболевания скелета. АМН СССР // М.: Медицина. — 1982. — С. 320 [Volkov M. V. et al. Hereditary systemic diseases of the skeleton. // Moscow: Medicine. 1982. — P. 320 In Russian]
2. Morishita N. et al. PMS3626379 //cancer. — 2013. — V. 14. — №. 4. — P. 364-369.
3. Navarre P., Pehlivanov I., Morin B. Recurrence of infantile cortical hyperostosis: a case report and review of the literature // Journal of Pediatric Orthopaedics. — 2013. — V. 33. — №. 2. — P. e10-e17.
4. Al Kaissi A. et al. Professional awareness is needed to distinguish between child physical abuse from other disorders that can mimic signs of abuse (Skull base sclerosis in infant manifesting features of infantile cortical hyperostosis): a case report and review of the literature // Cases journal. — 2009. — V. 2. — №. 1. — P. 133. doi: 10.1186/1757-1626-2-133.
5. Здыбская Е. П. Болезнь Кеффи-Сильвермана — редкая или неузнаваемая? // Клинічна генетика і перинатальна діагностика. — 2018. — №. 1. — С. 19-23. [O.P. Zdibskaya. Caffey — Silverman's disease — rare or unrecognized? // Clinical genetics and perinatal diagnostics. — 2018. — №1. — P. 19-23. In Russian]
6. Hochwald O., Osiovič H. Prenatal Caffey disease // The Israel Medical Association journal: IMAJ. — 2011. — V. 13. — №. 2. — P. 113-114.

7. Kamoun Goldrat A. et al. Prenatal cortical hyperostosis with COL1A1 gene mutation // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2008. – V. 146. – №. 14. – P. 1820-1824. doi: 10.1002/ajmg.a.32351.
8. Бургенер Ф. А., Кормано М., Пудас Т. Лучевая диагностика заболеваний костей и суставов // Атлас: руководство. М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2011. [Burgener F. A., Cormano M., Pudas T. Radiological diagnosis of bone and joint diseases // *Atlas: Manual*. Moscow: GEOTAR-Media. – 2011. In Russian]
9. Kamoun-Goldrat A., le Merrer M. Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2008. – V. 66. – №. 10. – P. 2145-2150. doi: 10.1016/j.joms.2007.09.007.
10. Cerruti-Mainardi P. et al. Infantile cortical hyperostosis and COL1A1 mutation in four generations // *European journal of pediatrics*. – 2011. – V. 170. – №. 11. – P. 1385. doi: 10.1007/s00431-011-1463-0.
11. Ranganath P. et al. COL1A1 mutation in an Indian child with Caffey disease // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2011. – V. 78. – №. 7. – P. 877-879. doi: 10.1007/s12098-010-0339-z.
12. Gensure R. C. et al. A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders // *The Journal of clinical investigation*. – 2005. – V. 115. – №. 5. – P. 1250-1257. doi: 10.1172/JCI22760.
13. De Jesús M. M. Síndrome de Caffey-Silverman. Presentación de un Caso.
14. Katz J. M. et al. Case report 139 // *Skeletal radiology*. – 1980. – V.6. – №. 1. – P. 77-80.
15. Suphapeetiporn K. et al. Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease // *Clinical genetics*. – 2007. – V. 71. – №. 3. – P. 280-284. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00768.x.
16. El Khoury F. I. et al. Tumoral calcinosis of the cervical spine and its association with Caffey disease in a 4-month-old boy: case report and review of the literature // *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. – 2012. – V. 21. – №. 3. – P. 286-291. doi: 10.1097/BPB.0b013e32834de561.
17. Kirby K., Wright J. E. Infantile Cortical Hyperostosis (Caffey Disease). – 2018.
18. Carbajal R. et al. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates // *Bmj*. – 1999. – V. 319. – №. 7222. – P. 1393-1397. doi: 10.1136/bmj.319.7222.1393.
19. Постернак Г. И., Ткачева М. Ю., Соболева Т. Е. Оценка боли у новорожденных и детей раннего возраста // *Медицина неотложных состояний*. – 2013. – №. 4. С. 31-36 [Posternak G. I., Tkachova M. Yu., Soboleva T. Ye. Assessment of pain in newborns and infants // *Medicina neotloznyh sostoanij (Emergency Medicine)* – 2013. – №4. – P.31-36. In Russian]
20. Снытко Н. П. Лимфедема (слоновость) нижних конечностей (этиопатогенез, клиника, лечение) // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2003. – №. 1. – С. 112-115. [Snytko N. P. Lymphedema (elephantiasis) of the lower extremities (etiopathogenesis, clinic, treatment) // *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2003. – № 1. – P. 112-115. In Russian].
21. Langer R., Kaufmann H. J. Case report 363: Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease ICH) iliac bones, femora, tibiae and left fibula // *Skeletal radiology*. – 1986. – V. 15. – №. 5. – P. 377-382. doi: 10.1007/bf00348866.
22. Nemes S. F., Rimoin D. L., Lachman R. S. Radiological aspects of prenatal-onset cortical hyperostosis [Caffey Dysplasia] // *European journal of radiology*. – 2012. – V. 81. – №. 4. – P. e565-e572. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.06.049.
23. Lo H. P. et al. Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a possible misdiagnosis as physical abuse // *Hong Kong Med J*. – 2010. – V. 16. – №. 5. – P. 397-399.
24. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов // М.: Медицина. – 1964. – Т. 1. – 530 с. [Reinberg S.A. Radiodiagnosis of diseases of bones and joints // *Moscow: Medicine*. - 1964. - V. 1. – 530 p]
25. Merdler-Rabinowicz R. et al. Fetuin-A deficiency is associated with infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) // *Pediatric research*. – 2019. – V. 86. – №. 5. – P. 603-607. doi: 10.1038/s41390-019-0499-0.
26. Almeida J. F. L. et al. Cortical hyperostosis secondary to prolonged use of prostaglandin E1 // *Clinics*. – 2007. – V. 62. – №. 3. – P. 363-366. doi: 10.1590/s1807-59322007000300025.

Конфликт интересов отсутствует.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА МЕТОДА БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЕЕ ПАТОЛОГИИ

П.В. Хроленко*, Е.Ю. Дьяконова, А.Н. Сурков, А.П. Фисенко, А.Н. Гусев
ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва

AN ALGORITHM FOR SELECTING A LIVER BIOPSY TECHNIQUE IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATIC PATHOLOGIES

P.V. Khrolenko*, E.Y. D'yakonova, A.N. Surkov, A.P. Fisenko, A.N. Gusev
National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

E-mail: polinakhrolenko@gmail.com

Аннотация

Выбор метода биопсии печени следует осуществлять соответственно необходимому для точной верификации диагноза количеству гистологического материала, учитывая показатели лабораторно-инструментального обследования, с целью снижения риска осложнений и в то же время получения максимально информативных гепатобиоптатов. В данной статье представлен алгоритм выбора метода биопсии в соответствии с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования у детей с хроническими болезнями печени.

Ключевые слова: дети, хронические болезни печени, биопсия, диагностика.

Abstract

A technique for liver biopsy has to be selected keeping in mind the amount of histological material necessary for accurate verification of the diagnosis and findings of laboratory and instrumental examination so as to reduce the risk of complications and, at the same time, to obtain the most informative hepatobiopsates. The authors describe an algorithm for selecting a technique for biopsy sampling which has to be made depending on findings of laboratory and instrumental examination in children with chronic liver diseases.

Key words: children, chronic liver disease, biopsy, diagnosis.

Ссылка для цитирования: Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Фисенко А.П., Гусев А.Н. Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020; 2: 129-133.

Метод проведения биопсии печени следует выбирать в соответствии с требуемыми для точной верификации диагноза характеристиками биоптата [1]. Пункция гепатобиоптата в ряде случаев приводит к получению неинформативного для установления диагноза гистологического материала [2,3]. Наличие нарушений системы гемостаза и выраженной фибротической трансформации паренхимы у детей с хроническими болезнями печени (ХБП) увеличивает риск развития осложнений, а также недостаточной информативности биопсийного материала у данной категории пациентов, что ставит вопрос о целесообразности применения альтернативных методов проведения биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии.

Материалы и методы

Длительность исследования составила 5 лет. Исследование включало в себя 2 этапа. На первом

этапе проводили оценку лабораторных показателей у детей с ХБП: уровня гемоглобина, наличие тромбоцитопении, нарушений системы гемостаза. Далее проводили ультразвуковую оценку поверхностных структур печени (толщины глиссоновой капсулы, наличия ее расслоения и нодулярности, усиления подкапсульного кровотока, формы края печени). По результатам проведенного обследования дети с ХБП были разделены на 2 группы – с наличием изменений изучаемых лабораторных показателей и эхографических изменений ткани печени (основная группа, $n=75$) и отсутствием таковых (группа сравнения, $n=80$). Пациентам основной группы проводили лапароскопическую краевую резекцию ткани печени, пациентам группы сравнения выполняли пункционную биопсию под ультразвуковым контролем. Далее проводили сравнительный анализ результатов лапароскопических краевых резекций ткани печени и пункционных

гепатобиопсий, разработку алгоритма выбора метода биопсии печени у детей с ХБП.

Все исследования были выполнены после получения информированного согласия законных представителей и ребенка на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ SPSS v. 22.0 (IBM SPSS Statistics, США). Ввиду того, что распределение уровня большинства исследованных показателей не было нормальным, различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения с применением критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Описательные статистические данные представлены абсолютными и долевыми значениями, а также медианой с интерквартильным размахом. Корреляционный анализ осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену (r_s).

Результаты

Гемостатические нарушения у пациентов с хроническими болезнями печени

По результатам проведенного лабораторного обследования пациентов с ХБП ($n=155$), наличие изменений по результатам лабораторных анализов отмечалось у 82 (52.9%) детей (рис. 1). В 73 (47.1%) случаях результаты лабораторных анализов находились в пределах референсных значений.

Эхографические особенности поверхностных структур печени при хронических формах ее патологии у детей

Частота встречаемости изучаемых эхографических изменений поверхностных структур печени представлена в табл. 1. У пациентов с ХБП без патологических изменений исследуемых лабо-

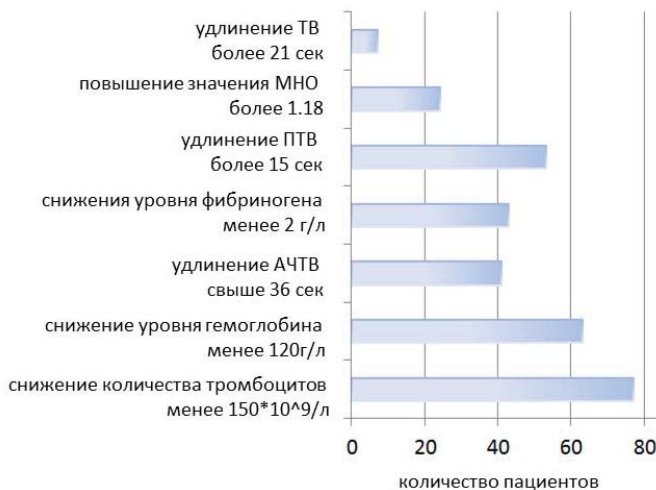


Рис. 1. Частота встречаемости изменений изучаемых лабораторных показателей у детей с ХБП. ТВ – тромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

ракторных анализов наличие ультразвуковых изменений отмечалось в 16 (22%) случаях. Их них усиление эхогенности паренхимы наблюдалось во всех (100%) случаях, в 12 (16.4%) из них было выявлено увеличение толщины капсулы печени в среднем на 0,01 см. Среди пациентов с ХБП, имевших отклонения изучаемых лабораторных анализов, патологические изменения были выявлены в 75 (91.5%) случаях, при этом наблюдалось усиление эхогенности паренхимы, увеличение толщины капсулы в среднем на 2.9 мм, наличие всех исследуемых изменений поверхностных структур (расслоение, неоднородность капсулы, асинхронность движения капсулы и висцеральной брюшины при дыхательных движениях, усиление подкапсульного кровотока) отмечалось у 17 (20.7%) пациентов.

Характеристика полученных гепатобиоптатов

Размер полученного гепатобиоптата у пациентов основной группы составлял от 0.9 x 0.7 до 1.3 x 1.4 см, средняя величина 1.1 x 1.0 [1.0 x 0.9; 1.2

Таблица 1

Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у детей с ХБП с наличием и без изменений исследуемых лабораторных показателей

	Толщина капсулы, см*	Расслоение, абс. / %	Неоднородность, абс. / %	Асинхронность движения печени и висцеральной брюшины, абс. / %	Усиление выраженности подкапсульного кровотока, абс. / %
Дети с ХБП без изменений изучаемых лабораторных анализов (n – 82)	0.09 [0.07; 0.12] 0.05 – 0.7	8 / 10.9	5 / 6.1	6 / 8.2	0
Дети с ХБП с наличием изменений лабораторных анализов (n – 73)	0.33 [0.12; 0.9] 0.06 – 1.7	32 / 39	24 / 29.3	17 / 20.7	28 / 34.1

Примечание. В первой строке представлена медиана значений, во второй – интерквартильный размах, в третьей – минимальные и максимальные значения. Абс. – абсолютное значение.



Рис.2. - Гепатобиоптат, полученный при краевой резекции ткани печени.

х 1.2] см (рис.2). Количество портальных трактов при проведении краевой резекции гепатобиоптатов колебалось от 21 до 165, составляя в среднем 93.1 [63.1; 101.3]. Информативность биоптатов в основной группе составила 100%. Фрагментации биопсийного материала не отмечалось.

Длина полученного биоптата при проведении пункции составляла от 0.7 до 19 мм, средняя величина - 9 [1.2; 1.4] мм. Количество портальных трактов при проведении пункции колебалось от 2 до 20 и в среднем составляло 5 [4; 7.8]. Информативность биоптатов составила 86%, поскольку 14% биоптатов оказались непригодными к проведению гистоморфологического исследования ввиду низкого качества биопсийного материала. Кроме того, 20% биоптатов оказались фрагментированными (рис.3, 4), что значительно затрудняло оценку выраженности патологических изменений по шкале METAVIR.

Согласно критерию Манна – Уитни, выявлены статистически достоверные различия количества портальных трактов в основной группе и группе сравнения ($p \leq 0.0001$).

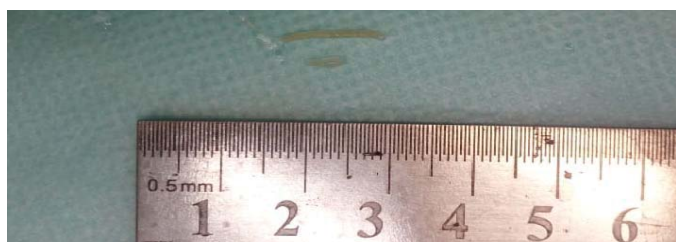


Рис.3. Фрагментированный гепатобиоптат, полученный при чрескожной пункционной биопсии

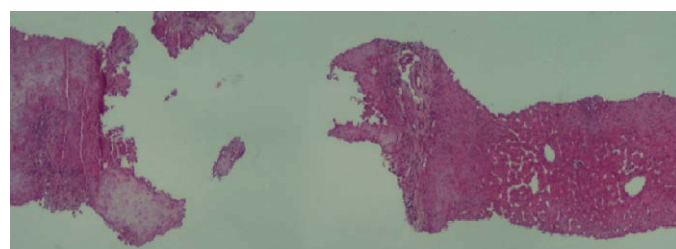


Рис.4. Гистопатологическая картина - фрагментированный гепатобиоптат, полученный при чрескожной пункционной биопсии, окраска гематоксилином и эозином, x40

Сравнительный анализ макроскопических изменений ткани печени и результатов морфологических исследований гепатобиоптатов

Результаты оценки макроскопических характеристик ткани печени при проведении ди-



а



б



в



г

Рис.5. – Макроскопические изменения ткани печени у пациентов с ХБП. А – очаги соединительнотканых втяжений; Б - очаги соединительнотканых втяжений, единичная микронодулярная гиперплазия; В, Г – изменение размера, цвета печени, множественные очаги соединительно-тканых втяжений, микро- и макронодулярной гиперплазии.

агностической лапароскопии пациентам основной группы представлены в табл. 2. Отсутствие макроскопических изменений отмечалось у 7 (9.4%) пациентов, наличие единичных очагов соединительно-тканых втяжений на поверхности печени - у 22 (29.3%) детей, изменение цвета печени, наличие очагов соединительнотканых втяжений и единичной микронодулярной гиперплазии в 18 (24%) случаях, наличие изменения размера, цвета печени, множественных очагов микронодулярной гиперплазии – в 15 (20%), всех вышеперечисленных изменений, а также макронодулярной гиперплазии - в 13 (17.3%) случаях (рис.5).

Отмечалось наличие прямой взаимосвязи между макроскопическими характеристиками и результатами морфологического исследования ($r_s = 0.482, p \leq 0.001$) в виде увеличения выраженности макроскопических изменений ткани печени соответственно степени фибротической трансформации по данным гистологической оценки степени фиброза по шкале METAVIR (табл.2).

Характеристика осложнений при проведении пункционных биопсий и краевых резекций ткани печени под лапароскопическим контролем

Осложнений при проведении краевых резекций ткани печени не отмечалось. Однако при наличии участков ткани печени, потенциально опасных в плане возникновения кровотечения (наличие кровоточащих сосудов), проводили ультразвуковую коагуляцию данных участков.

При проведении пункционных биопсий в 28 (35%) случаях при первом прохождении биоп-

сийной иглы не было получено фрагментов ткани печени. В связи с этим для получения биопсийного материала в 20 случаях (25%) потребовалось проведение повторной пункции ткани печени, в 8 (10%) случаях пункцию проводили 3 раза. При этом в 2 случаях у пациентов имевших с наличием нарушений со стороны системы гемостаза отмечалось развитие обильного кровотечения из места пункции, в одном случае его удалось купировать посредством консервативной терапии, в другом - потребовавшее проведение лапаротомии с последующей остановкой кровотечения. Еще в одном случае проведение пункции осложнилось развитием пневмоторакса вследствие повреждения легкого.

Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии в соответствии с результатами лабораторных и инструментальных методов обследования

На основании собственного опыта разработан алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии в соответствии с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования (рис.6).

Внедрение данного алгоритма позволит значительно повысить информативность и безопасность инвазивных методов диагностики хронических болезней печени у детей.

Обсуждение

Патологические нарушения системы гемостаза, обусловленные нарушением функционального состояния печени у детей с ХБП, увеличива-

Таблица 2

Частота встречаемости макроскопических изменений печени у пациентов основной группы (n=75) в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR при проведении биопсии

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Макроскопические характеристики поверхностных структур печени у детей с ХБП (n=75)					
	отсутствие изменений, абс. / %	очаги соединительно-тканых втяжений, абс. / %	изменение размера цвета печени, очаги соединительно-тканых втяжений, единичная микронодулярная гиперплазия, абс. / %	изменение размера, цвета печени, очаги соединительно-тканых втяжений, множественные очаги микронодулярной гиперплазии, абс. / %	изменение размера, цвета печени, очаги соединительно-тканых втяжений, множественные очаги микро- и макронодулярной гиперплазии, абс. / %	Всего, абс. / %
F1	1 / 1.4	2 / 2.7	1 / 1.4	1 / 1.4	1 / 1.4	6 / 8
F2	3 / 4	10 / 13.3	4 / 5.4	2 / 2.7	1 / 1.4	20 / 26.6
F3	3 / 4	7 / 9.4	7 / 9.4	5 / 6.7	1 / 1.4	23 / 30.7
F4	0	3 / 4	6 / 8	7 / 9.4	10 / 13.3	26 / 34.7
Итого	7 / 9.4	22 / 29.3	18 / 24	15 / 20	13 / 17.3	75 / 100

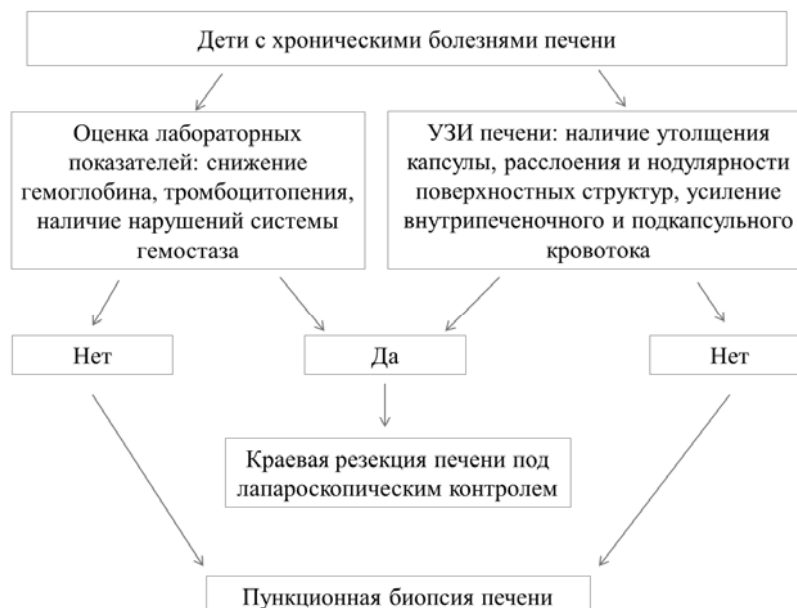


Рис.6. Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии.

ют риск возникновения кровотечения при проведении биопсии [7]. Сравнительный анализ характера и количества осложнений при проведении биопсии печени методом пункции и краевой резекции позволяет говорить о том, что детям с ХБП перед выполнением биопсии необходимо проведение тщательного лабораторного и ультразвукового обследования. Выявленные нами лабораторные и эхографические изменения у данной категории пациентов диктуют необходимость персонифицированного подхода к методу выбора способа биопсии. Статистически достоверное различие информативности гепатобиоптатов, сравнительный анализ количества и характера осложнений могут свидетельствовать об относительном превосходстве лапароскопической краевой резекции гепатобиоптата перед пункционной биопсией.

Заключение

Таким образом, наиболее важными факторами выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии являются показатели лабораторного и ультразвукового методов исследования. В совокупности с имеющимися данными об информативности гепатобиоптатов, количества и характера осложнений при проведении биопсии методом пункции и краевой резекции результаты нашего исследования позволили разработать алгоритм выбора метода

биопсии печени у детей хроническими формами ее патологии.

Литература

1. Colloredo G. et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease // *Journal of hepatology*. – 2003. – V. 39. – №. 2. – P. 239-244. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00191-0.
2. Noursbaum J. B. et al. Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy // *Gastroenterologie clinique et biologique*. – 2002. – V. 26. – №. 10. – P. 848.
3. Ovchinsky N. et al. The liver biopsy in modern clinical practice: A pediatric point-of-view // *Advances in anatomic pathology*. – 2012. – V. 19. – №. 4. – P. 250. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6a20.
4. Тюрина Е. Н. и др. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома // *Доктор.ру*. – 2017. – №. 4-С. – С. 49-53. [Tyurina E.N. et al. Auto-immune hepatitis in children as a manifestation of autoimmune polyglandular syndrome // *Doktor.ru*. – 2017. – №. 4-С. – P. 49-53. In Russian].
5. Корниенко Е. А., Власов Н. Н., Чистякова А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте // *Педиатр*. – 2013. – Т. 4. – №. 4. – С. 33-43. [Kornienko E.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in childhood // *Pediatr (Pediatrician)*. – 2013. – V. 4. – №. 4. – P. 33-43. In Russian]
6. Kobyliak N., Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease // *Reviews on recent clinical trials*. – 2014. – V. 9. – №. 3. – P. 159-169. doi: 10.2174/1574887109666141216102231.
7. Gagner M., Rogula T., Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies // *Surgical Clinics*. – 2004. – V. 84. – №. 2. – P. 451-462. doi: 10.1016/j.suc.2003.11.002.

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА ПЛОДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Е.Н. Зарубина*, А.Л. Семенова, Н.Д. Ильина, А.Г. Горюнова
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

A SYNDROME OF DELAYED UNTRAUTERINE FETAL GROWTH. STATE-OF-ART

E.N. Zarubina*, A.L. Semenova, N.D. Ilina, A.G. Goryunova
Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

E-mail: zarubinaelena1@gmail.com

Аннотация

В данной статье представлен анализ данных об этиологии, патогенезе, диагностике синдрома задержки роста плода и связи ее с плацентарной недостаточностью. На основании этого предлагается алгоритм ведения пациенток с данной патологией в условиях современного акушерского стационара с учетом современных рекомендаций зарубежных и отечественных специалистов. Авторы приходят к выводу, что профилактика плацентарной недостаточности должна стать продолжением, а еще лучше синонимом прегравидарной подготовки каждой женщины репродуктивного возраста на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: синдром задержки роста плода, плацентарная недостаточность, фетометрия, алгоритм ведения.

Abstract

The authors analyze modern data on the etiology, pathogenesis and diagnostics of delayed fetal growth and its association with placental insufficiency. They propose an algorithm, which is based on current recommendations of foreign and domestic specialists, for managing such patients in a modern obstetric hospital. The conclusion states that the prevention of placental insufficiency should be a continuation, or even better, a synonym of the pregravid training of every woman of reproductive age at the pre-hospital stage.

Key words: delayed fetal growth, placental insufficiency, management algorithm, fetal biometry.

Ссылка для цитирования: Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Ильина Н.Д., Горюнова А.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 134-136.

Задержка роста плода (ЗРП) – это патологическое состояние, при котором плод не достигает антропологической или предполагаемой массы тела к конкретному гестационному возрасту. Данная патология остается одной из сложнейших проблем акушерства и неонатологии во всем мире. Опираясь на показатели статистики Всемирной организации здравоохранения, число новорожденных с синдромом задержки роста плода варьирует в диапазоне от 3.1% в странах Центральной Азии и до 6.5% в развитых европейских странах. В США СЗРП отмечается в 10-15% родов. По мнению разных авторов, в России этот синдром встречается в 2.4 - 17% случаев. По данным статистики, в РФ за 2017 год с диагнозом «замедленный рост и недостаточность питания» родились 11.6 тыс. детей; это состояние стало вторым в структуре заболеваемости новорожденных с массой тела от 1000 г. [1, 2].

Во все времена в сферу профессиональных интересов акушеров - гинекологов входило не толь-

ко сохранение здоровья матери, но и благополучие реализации основной репродуктивной задачи – появление на свет здорового ребенка. В то же время условия внутриутробного существования, близкие к экстремальным, серьезно ухудшают прогноз: дети с задержкой внутриутробного роста составляют группу крайне высокого риска осложнений неонатального периода. У них достоверно чаще, чем в общей популяции, наблюдают гипотермию, гипогликемию, высокую вязкость крови, желтуху, некротический энтероколит, тромбоцитопению, и почечную недостаточность. У всех недоношенных повышен риск формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии (74%). Около 75% таких детей имеют признаки энтеральной, билиарной или панкреатической недостаточности [2]. Церебральная гемодинамика у этих детей отличается снижением линейных скоростей кровотока и высоким цереброваскулярным сопротивлением, постепенно снижающимся к концу первого года жизни. Та-

кая динамика связана с замедленным регрессом симптомов перинатального поражения ЦНС, так и не достигшим нормальных значений. В дальнейшем у таких пациенты в 2.4 раза чаще наблюдаются признаки минимальных мозговых дисфункций, ДЦП, двигательных нарушений, когнитивных расстройств. Около 32% детей с тяжелой формой задержки внутриутробного развития (ЗВУР) имеют серьезные проблемы с обучением и, как правило, не могут окончить курс общеобразовательной школы [3].

Если говорить о материнском организме, то формирование эмбриона и его окружения в условиях нездоровья женщины протекает по другим патофизиологическим механизмам, имеющим более жесткую иерархию адаптационно-гомеостатических реакций, чем физиологические. Адаптация обеспечивается молекулярными, клеточными, тканевыми и органами (органом беременности является плацента) механизмами, а невозможность компенсации приводит к задержке роста плода (декомпенсированная фаза плацентарной недостаточности) или к его гибели. Таким образом, внутриутробное неблагополучие стартует на этапе формирования микроокружения эмбриона человека. Рост экстраэмбриональных структур отстает от развития зародыша, а впоследствии это приводит к неполноценности плацентарной системы в целом. В настоящее время не вызывает сомнений, что ЗРП представляет лишь одно из множества неблагоприятных последствий неполноценности первой волны инвазии трофобласта. Именно незавершенность гестационной перестройки спиральных артерий в маточно-плацентарные приводит в дальнейшем к значимым нарушениям кровоснабжения плода [4].

Такие жизнеугрожающие осложнения беременности, как артериальная гипертензия, тромбозы, преэклампсия, также связаны с началом гестации и имеют одну и ту же почву для их возникновения.

Однако, несмотря на прогресс в области медицины в современном мире, до настоящего времени еще не найдено ни одного лекарственного препарата или методики, способной повернуть вспять уже состоявшиеся нарушения процесса имплантации плодного яйца или инвазии трофобласта либо полностью излечить их последствия, нет и эффективных средств лечения ЗРП [5]. В природе не существует, а в мире не созданы средства, избирательно улучшающие маточно-плацентарное кровообращение.

Мировые исследования совершенно убедительно доказали, что лечение, начатое при сформировавшейся плацентарной недостаточности, оказывается неэффективным и лишь усугубляет исходы

беременности и родов. Пролонгирование и донативание беременности увеличивает частоту тяжелых задержек роста плода в несколько раз [6].

Каково же решение этой проблемы?

В ведущих странах мира основной акцент сделан на максимально раннем выделении групп риска. Однако у женщин с неблагополучным акушерским анамнезом рекомендовано проводить УЗ-мониторинг с 28 нед. беременности для возможности прогнозирования ЗРП.

В большинстве стран Евросоюза с 80-х годов XX века (в России - с конца 90-х) была признана необходимость досрочного родоразрешения женщин с задержкой роста плода с одновременным совершенствованием методов выхаживания младенцев [8].

Диагноз, как правило, формируется в основном во втором и третьем триместрах беременности и основывается на измерении высоты стояния дна матки (гравидограмма) и данных УЗИ.

Оценка высоты стояния дна матки служит фильтром, позволяющим выделить женщин с риском ЗРП, которым необходимо более внимательное наблюдение с использованием фетальной биометрии, доплерометрии. Ультразвуковая фетометрия до настоящего времени остается «золотым стандартом» диагностики СЗРП [9]. Существующие на сегодняшний день биохимические и иммунологические маркеры, к сожалению, находятся в стадии научных разработок и не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для использования в клинической практике [10]. Повлиять на перинатальный исход во втором и третьем триместрах уже практически невозможно, необходимо лишь следить и оценивать состояние плода с целью своевременного родоразрешения.

Алгоритм ведения беременных с синдромом задержки роста плода

На доклиническом этапе необходимо выявление женщин, составляющих группу риска: с инфекционными и аутоиммунными процессами, с гипергомоцистемией, мутациями в гене, кодирующем фермент, ответственный за превращение фолиевой кислоты в активный метаболит (лабораторное определение генетических полиморфизмов в генах MTHFR, MTRR), с синдромом ЗРП в анамнезе [11].

В первом триместре беременности о возможном возникновении ЗРП в дальнейшем косвенно могут свидетельствовать такие эхографические показатели, как уменьшение объема плодного яйца за счет экзоцеломы (как бы предвещающие раннее маловодие). При одновременном снижении объе-

ма плодного яйца и амниотической полости в сочетании с аномалиями желточного мешка риск развития СЗРП возрастает до 74% [12]. Во втором и третьем триместрах ультразвуковое исследование базируется на 4 основных параметрах: бипариетальный, лобно-затылочный размеры головы, длина трубчатых костей, окружность живота. В этом исследовании очень важна корреляция данных параметров. Диагностика возможна с 14 нед. беременности, однако по размерам головы и трубчатых костей ЗРП можно выявить лишь 50% случаев, так как эти параметры не имеют прямой зависимости от питания плода и остаются практически неизменными даже при его нарушении. Наиболее информативным считается измерение окружности живота, поскольку эти размеры зависят в основном от величины печени, что связано с накоплением в ней гликогена. Этот факт напрямую отражает полноценность или неполноценность питания (кровоснабжения) плода. При наличии плацентарной недостаточности запасы гликогена быстро истощаются и возникает риск развития асимметричной формы ЗРП. Для определения выраженности диспропорции вычисляют отношение бипариетального и лобно-затылочного размеров головы и бедра к окружности или среднему диаметру живота. При комбинированном использовании еще большего числа параметров точность диагностики возрастает до 90%. На основании результатов фетометрии представляется возможным определить степень задержки роста плода, которая, как правило, соотносится со степенью плацентарной недостаточности: I степень - задержка роста плода на 2 нед., II степень - задержка на 3-4 нед., III степень - задержка более чем на 4 нед. [13].

В акушерском стационаре разумны только динамическая оценка состояния плода с помощью ультразвукового исследования и доплерометрии для решения вопроса о своевременном родоразрешении: программированные роды или кесарево сечение в соответствии со степенью перинатального риска [14]. Создается перинатальный консилиум с участием врачей функциональной диагностики (на основании данных УЗ - исследования), неонатологов и реаниматологов, который должен выбрать время и метод родоразрешения. Профилактика плацентарной недостаточности должна стать продолжением, а еще лучше синонимом прегравидарной подготовки каждой женщины репродуктивного возраста на догоспитальном этапе.

Литература

1. Поликарпов А.В. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Министерство здра-

воохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». – 2018. – С. 170. [Polikarpov A. V. et al. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child welfare and obstetric care services in the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Health. FSBI «Central Scientific Research Institute of Organization and Informatization of Health Care». – 2018. – P. 170. In Russian].

2. Restriction—Recognition F. G. Diagnosis and Management // RCPI Clinical Practice Guideline. – 2014. – №. 28.

3. Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. – 2018. – С.104-116. [Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Early Pregnancy. From pregravid preparation to a healthy gestation. – 2018. – P.104-116. In Russian].

4. Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management // J Obstet Gynaecol Can. – 2013. – V. 35. – №. 8. – P. 741-748. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30865-3.

5. McCowan L. M., Figueras F., Anderson N. H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – V. 218. – №. 2. – P. S855-S868. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.004

6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction // Obstetrics and gynecology. – 2013. – V. 121. – №. 5. – P. 1122. doi: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9.

7. Lees C., Visser G. H. A., Hecher K. Placental-Fetal Growth Restriction. – Cambridge University Press, 2018. – P. 300.

8. Vayssière C. et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2015. – V. 193. – P. 10-18. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.

9. Bricker L., Medley N., Pratt J. J. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) // Cochrane database of systematic reviews. – 2015. №6 – P. CD001451. doi: 10.1002/14651858.CD001451.pub4.

10. Puri M. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women // Journal of perinatal medicine. – 2013. – V. 41. – №. 5. – P. 549-554. doi: 10.1515/jpm-2012-0252.

11. Радзинский В. Е. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол // М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2016. – Т. 80. – P. 80. [Radzinsky V. E. et al. Pregravid preparation: clinical protocol // М.: StatusPraesens. – 2016. – V. 80. – P. 80. In Russian].

12. Черепанова Н. А. и др. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин // Практическая медицина. – 2016. – №. 1 (93). – С. 63-67. [Cherepanova N.A. et al. New Opportunities for Predicting Fetal Development Delay in Women // Practical Medicine. – 2016. – №. 1(93). – P. 63-67. In Russian].

13. Berkley E. et al. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction // American journal of obstetrics and gynecology. – 2012. – V. 206. – №. 4. – P. 300-308. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.022.

14. Crossen J. S. et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis // Cmaj. – 2008. – V. 178. – №. 6. – P. 701-711. 10.1503/cmaj.070430.

ОСОБЕННОСТИ УХОДА ЗА КОЖЕЙ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

А.С. Стадникова^{1*}, О.Б. Тамразова^{1,2}, А.К. Миронова¹

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗ г. Москвы,
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ

FEATURES ON SKIN CARE OF PRETERM NEONATES

A. S. Stadnikova^{1*}, O. B. Tamrazova^{1,2}, A.K. Mironova¹

¹Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia,
²Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

E-mail: tonya-st@yandex.ru

Аннотация

В статье авторы подробно освещают вопросы анатомического строения и физиологических особенностей кожи новорожденных, особенно выделяя группу недоношенных детей. Структура кожи недоношенного ребенка характеризуется значительной незрелостью и зависит от гестационного возраста. Подробно изложен процесс адаптации недоношенных к внеутробной жизни, описаны факторы риска поражения кожи у маленьких детей. Представлены последние данные по уходу за кожей преждевременно рожденного младенца.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенный, кожа, уход за кожей, барьер, смягчающие средства.

Abstract

In this article, the authors cover questions of anatomic and physiological features of the skin in newborns; a group of premature children is presented as a separate group. The skin structure of a premature baby is characterized by significant immaturity and depends on the gestational age. The process of adaptation of preterm babies to extrauterine life is described in details. Risk factors for skin lesions in small children are outlined as well. The latest data on the skin care in premature babies are presented.

Key words: newborns, premature, skin, skin care, barrier, emollients.

Ссылка для цитирования: Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Миронова А.К. Особенности ухода за кожей недоношенного ребенка. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 137-143.

Кожа представляет собой механический и регуляторный барьер между организмом человека и внешней средой. Кожа является многофункциональным органом, выполняющим следующие функции: барьерную, дыхательную, защитную от механических повреждений, выделительную, терморегуляторную, иммунную и эндокринную. Соотношение площади поверхности кожи к массе тела у новорожденных значительно выше, чем у взрослых (10-13% от массы тела у детей по сравнению с 3% у взрослых). Исследователями отмечено, что у недоношенных новорожденных (срок гестации <37 нед) структура кожи характеризуется значительной незрелостью. Особенности кожного покрова недоношенных новорожденных зависят от гестационного возраста: кожа у детей, рожденных на 23-й неделе внутриутробного развития и ранее, имеет желатинозный внешний вид, прозрачная, истонченная и чрезвычай-

но хрупкая, тогда как кожа у новорожденных с гестационным возрастом 23-37 нед, более упругая и эластичная. Базовый уход за кожей недоношенного ребенка, родившегося на 35-й неделе внутриутробного развития, может быть недостаточными для 30-недельного младенца. Очевидно, что правильный уход за кожей недоношенных младенцев невозможен без знаний об анатомо-физиологических особенностях кожи новорожденных детей и понимания процессов, происходящих во время эмбрионального развития кожных покровов.

Анатомические особенности строения кожи у недоношенных детей

К моменту рождения эпидермис новорожденных полностью гистологически структурирован и представлен базальным, зернистым, шиповатым и роговым слоями. Структура эпидерми-

са недоношенных младенцев характеризуется незрелостью и отличается от таковой доношенных новорожденных. До самых верхних рядов клетки эпидермиса новорожденного содержат ядра.

У недоношенных эпидермис значительно тоньше, чем у зрелых детей и составляет к концу первого месяца жизни примерно 20-25 мкм, в то время как у доношенных новорожденных толщина эпидермиса нарастает до 50-55 мкм.

Формирование рогового слоя кожи начинается свое развитие на 15-й неделе внутриутробного развития, процесс формирования которого не заканчивается даже на 34-й неделе беременности. Толщина рогового слоя новорожденного зависит от гестационного возраста: количество рядов клеток в роговом слое у детей, рожденных после 30-й недели внутриутробного развития, составляет 5-6 слоев, у новорожденных с гестационным возрастом 23-30 нед – 2-3 слоя, у недоношенных младенцев со сроком гестации 23 нед и менее этот слой практически отсутствует [1,2]. Роговой слой кожи осуществляет барьерную функцию, предотвращает потерю влаги и гипотермию при избыточном испарении, а также выполняет защиту от микробной инвазии и пенетрации аллергенов.

Важной особенностью кожи недоношенных детей является слабый контакт между эпидермисом и дермой, вследствие чего у новорожденных могут возникать эпидермолитические процессы, которые приводят к развитию буллезных дерматозов: синдром Риттера, эпидемическая пузырчатка новорожденных и др. Соединение эпидермиса и дермы осуществляется посредством полудесмосом, якорных фибрилл и якорных филаментов. Известно, что у недоношенных младенцев полудесмосомы меньше по размеру, чем у доношенных новорожденных, количество их незначительно. У младенцев базальная мембрана располагается практически параллельно поверхности кожи, эпидермальные выросты практически неразличимы. Дермальные сосочки способствуют взаимопроникновению обоих слоев, что играет важную роль в способности кожи выдерживать механическую нагрузку. До окончания полноценного соединения эпидермиса с дермой эпидермис новорожденных способен относительно легко отделиться от дермы под воздействием усилия сдвига, например, при неправильном удалении пластырных повязок.

Толщина дермы новорожденных намного меньше, чем у взрослых. В сосочковом слое кожи у новорожденных много незрелых соединительнотканых клеток и «эмбрионального коллагена» типа III. У недоношенных младенцев из-за нали-

чия малых коллагеновых волокон развивается тканевый отек, в результате чего жидкость скапливается между слоями кожи, еще более ослабляя связь между эпидермисом и дермой. Промежутки между клетками и волокнами у маленьких детей заполнены мукополисахаридами: гиалуроновой и хондриотинсерной кислотами. Данные мукополисахариды способствуют более высокому содержанию воды в глубоких слоях кожи у новорожденных. С одной стороны, вода поддерживает хороший тургор кожи, но с другой - способствует более быстрому прогрессированию воспалительных реакций [3]. Среди клеточных элементов в дерме содержится много тучных клеток, что определяет физиологичную готовность к развитию воспалительных и аллергических реакций. В сетчатом слое кожи у недоношенных новорожденных количество эластических волокон снижено, они очень маленького размера, структура их незрелая. В результате эмбриогенеза меланоциты мигрируют в эпидермис ближе к концу I триместра. У недоношенных новорожденных меланоцитарные клетки содержатся в небольшом количестве, функционально являются неактивными, что способствует повышенной чувствительности кожи к ультрафиолетовому излучению.

У новорожденных отмечается обильная сосудистая сеть, сосуды чаще всего находятся в состоянии дилатации, что способствует быстрому развитию инфекционного процесса. У младенцев в строении эндотелия мелких и средних сосудов отмечается один ряд клеток, что способствует повышенной их проницаемости [4]. У недоношенных младенцев способность кровотока кожи изменяться в ответ на внешние тепловые стимуляции сильно нарушена.

Исследователями было отмечено, что у новорожденных, рожденных ранее 36-й недели внутриутробного развития, потовые железы недоразвиты, функционировать они начинают лишь к 13-му дню жизни [5]. Вследствие недоразвитости потовых желез у недоношенных новорожденных с легкостью может возникнуть перегревание.

На поверхности кожи новорожденных находятся липиды, образующиеся в сальных железах. Сальные железы эмбриона начинают функционировать с 19-й недели беременности и способствуют формированию первородной смазки (vernix caseosa).

Физиологические особенности строения кожи у недоношенных новорожденных

Во время внутриутробного существования плод окружен амниотическими водами, поддерживающими необходимую температуру и хими-

ческий состав кожных покровов, защищая плод от физических раздражителей и инфекции. Переход к внеутробному существованию плода сопровождается изменением физиологических, биохимических, иммунных и гормональных функций, которые до рождения выполнял материнский организм. Одной из главных особенностей периода новорожденности является процесс адаптации, в результате которого происходит становление функций всех органов и систем. Длительность периода адаптации у доношенных младенцев составляет от 2,5 до 3,5 нед, в то время как у недоношенных новорожденных этот период занимает более продолжительный промежуток времени.

Во время родов кожа новорожденного покрыта беловатым слоем, который называется первородной смазкой, или *vernix caseosa*. *Vernix caseosa* на 80,5% состоит из воды, что объясняет ее способность защищать кожу ребенка от потери жидкости. Исследователи показали, что первородная смазка на 9,2% содержит типичные для рогового слоя барьерные липиды: керамиды, холестерин, фосфолипиды и свободные жирные кислоты. Данный факт может говорить о том, что первородная смазка является замещением незрелого липидного барьера эмбрионального эпидермиса. Соответственно сдвигивание *vernix caseosa* к концу внутриутробного развития можно интерпретировать как выражение зрелости эпидермального липидного барьера. Также *vernix caseosa* обладает антибактериальными свойствами благодаря содержанию в ней антимикробных пептидов [6]. Первородная смазка начинает образовываться на 28-й неделе внутриутробного развития, соответственно она может полностью отсутствовать у детей, родившихся ранее данного гестационного возраста и массой тела не менее 1000 г [7]. По данным рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в США в период с 2001 по 2003 года, было выявлено, что у детей со сроками гестации 33-37 нед, площадь поверхности тела, покрытая казеозной смазкой при рождении, составляла около 70%, у доношенных новорожденных (37-41 нед) – 40% и около 15% у новорожденных, рожденных после 41-й недели беременности [8]. Соответственно первородная смазка более обильна у недоношенных новорожденных и менее выражена у крайне недоношенных детей [9].

Известно, что структурная зрелость кожных покровов младенца не всегда коррелирует с функциональной зрелостью. Это расхождение касается как барьерной функции, так и терморегуляции, механической прочности и трансэпидермальной резорбции. В течение первых 6-8

нед жизни в коже новорожденного происходит ряд структурных преобразований, адаптирующих кожный покров к внешней среде. У недоношенных новорожденных процесс адаптации организма к внеутробной жизни занимает больший промежуток времени и имеет ряд особенностей. После рождения ребенка в коже отмечаются следующие структурные и функциональные изменения:

1. **Изменяется гидратация кожи.** Субъективно кожа у младенцев более сухая и шероховатая, чем у детей более старшего возраста, несмотря на то, что дермальные слои кожи у новорожденных хорошо гидратированы. Связано это с тем, что содержание воды в коже у младенцев во многом зависит от внешних факторов: от длительности пребывания под источником лучистого тепла, наличия первородной смазки и т.д. В верхних слоях кожи у новорожденных снижено содержание компонентов натурального увлажняющего фактора (NMF), способствующих удержанию воды. Так как концентрация NMF в эпидермисе в течение первых 3 мес жизни постоянно возрастает, то и способность к удержанию воды в коже значительно увеличивается, что указывает на адаптацию младенцев к новым условиям жизни [10-12].

2. **Усиливается барьерная функция,** препятствующая трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), в результате ускоренного созревания рогового слоя кожи недоношенных детей при попадании в более сухую внеутробную окружающую среду. Временной промежуток ускоренного процесса созревания кожи зависит от гестационного возраста и составляет от 2 до 8 нед, соответственно у самых незрелых младенцев он занимает наиболее продолжительное время [13].

Исследователями отмечено, что величина потери воды через кожу у новорожденных зависит от гестационного возраста: при сроке гестации менее 26 нед ТЭПВ в среднем равна 75 г/м² в час, в то время как у доношенного новорожденного ТЭПВ находится в пределах от 4 до 8 г/м² в час. [14]. Отмечено, что сохранение избыточной трансэпидермальной потери воды может привести к выраженной сухости кожи и развитию опасных для жизни осложнений: гипотермии, дисбалансу электролитов и протеинов. Исследователями отмечена взаимосвязь между продолжительным негативным воздействием неконтролируемой ТЭПВ, заболеваемостью и длительностью госпитализации новорожденных [15].

Клиническим примером «высушивания» кожи новорожденных может служить физиологическая (неонатальная) десквамация, которая



Рис.1. Неонатальная десквамация недоношенного новорожденного

проявляется поверхностным шелушением кожи младенцев (рис.1).

Данное состояние развивается после удаления казеозной смазки в течение первых двух дней жизни младенца. Сохраняться может до 2-4 нед.

Эпидермальный барьер не только предотвращает трансэпидермальную потерю воды, но и препятствует проникновению потенциально опасных химических веществ извне. В зависимости от степени незрелости, чрескожная пенетрация у недоношенных новорожденных в 3-50 раз выше, чем у зрелых детей. Чрескожная пенетрация наиболее значима для веществ с низкомолекулярной массой, таких как антисептики, мочевины, салициловая кислота и др. Уровень резорбции повышен на участках кожи, богатых сальными железами: лице, волосистой части головы и области гениталий. У детей грудного возраста отмечается снижение защитной функции от первичных раздражителей, таких как моча, кал, слюна и др. [16,17]. В практике врачей-педиатров и дерматологов довольно часто встречается такое заболевание, как пеленочный дерматит. В какой-то период времени от 7 до 35% всех младенцев один или несколько раз заболевают пеленочным дерматитом. Пеленочный дерматит развивается вследствие отсутствия циркуляции воздуха под герметическим подгузником и воздействия сочетанных неблагоприятных физических, химических и биологических факторов [4] (рис.2).



Рис.2. Перипанальный аммиачный дерматит у 7-месячного ребенка

3. Отмечается сдвиг pH кожи в кислую среду. Как у доношенных, так и у недоношенных сразу после рождения на поверхности кожных покровов отмечается нейтрально-щелочная реакция (pH 7.0), которая в течение последующей недели жизни снижается до уровня 5.5. В течение следующих 3 нед жизни происходит дальнейшее снижение pH до уровня около 5,0. Процесс образования кислотной мантии кожи приводит к формированию защитного покрова против многих патогенных микроорганизмов [17,18].

Мыла способствуют увеличению pH кожи у младенцев, что приводит к изменению биоценоза кожи, благотворно влияя на развитие бактериальных и грибковых инфекций. Известно также, что «зашелачивание» кожи способствует увеличению ТЭПВ, препятствуя созреванию барьерной функции кожи.

4. **Изменяется секреция кожного сала.** Сразу после рождения у новорожденных активность сальных желез повышена, что сопровождается появлением сальных кист и гнейса (рис.3,4).

Активность сальных желез у младенцев опосредуется через материнские андрогены. На фоне повышенной стимуляции сальных желез у детей грудного возраста развиваются себорейный дерматит и неонатальные акне. Однако в проявлении данных состояний решающую роль играет также инфекция, вызванная *Pityrosporum ovale*. Гипертрофия сальных желез у грудных детей сохраняется до 3-6 мес жизни. К раннему детскому возрасту у новорожденных отмечается резкое снижение активности сальных желез, которые возобновляют свою активность только к подростковому возрасту [12].



Рис.3. Сальные кисты на коже носа у новорожденного.



Рис.4. Гнейс у 5-месячного ребенка.

Уход за кожей недоношенных новорожденных

Тактика ухода за преждевременно рожденным младенцем должна быть направлена на предотвращение воздействия потенциально опасных факторов и основываться на том, как возможное вмешательство может привести к непредвиденным негативным последствиям. Основные направления ухода за недоношенными новорожденными следующие:

- Современные клинические рекомендации, в том числе рекомендации Всемирной организации здравоохранения, не советуют удалять первородную смазку с кожи новорожденных. Рекомендуется не купать новорожденных в течение первых 6 ч жизни. Вполне возможно, нанесение синтетических аналогов первородной смазки на кожу крайне недоношен-

ных новорожденных будет способствовать защите от трансэпидермальной потери воды и транскутанных инфекций [20,29].

- Уход за пуповинным остатком. Пуповинный остаток является потенциальным местом проникновения патогенных микроорганизмов. Согласно международным рекомендациям AWHONN (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses), следует придерживаться сухого ведения культуры пуповины. При наличии риска инфицирования при обработке пуповинного остатка могут быть использованы местные антисептики (растворы Повидон-йода, Хлоргексидина и т.д.). Исследователи рекомендуют недоношенным младенцам с минимальным риском развития побочных эффектов использовать разбавленный (0,2%) раствор Хлоргексидина [21].
- Во время купания новорожденного необходимо придерживаться основных мер безопасности. Частота купания младенца должна составлять каждые 2 или 4 дня [22]. Температура воды при купании должна быть приближена к температуре тела: 37 - 37.5 °C [24,25]. Во время купания необходимо использовать специально разработанные синтетические жидкие моющие средства, которые состоят из мягких компонентов и имеют нейтрально-кислую pH. Исследователи доказали, что данные моющие средства не изменяют естественных процессов созревания эпидермального барьера кожи новорожденного [26,27]. При купании новорожденного необходимо избегать использования моющих средств с антибактериальными компонентами, так как они способствуют изменению микрофлоры, снижая барьерную функцию кожного барьера [28]. После купания рекомендуется покрыть ребенка мягкой тканью, не надевая на него одежду сразу, что способствует удержанию тепла и исключению контакта кожи малыша с кожей родителя [28].
- Смягчающие средства (эмоленты) необходимо использовать младенцам с первых дней жизни. Эмоленты способствуют улучшению защитной функции кожных покровов, а также препятствуют инфицированию [29 – 31]. Смягчающие средства должны обладать буферными свойствами и поддерживать нейтральную pH поверхности кожи младенцев. Большой смягчающий эффект у младенцев дают средства, содержащие липиды, идентичные липидам эпидермального барьера кожи: холестерин, керамиды, пальмитат и



Рис.5. Ожог области левого локтевого сустава у глупо недоношенного новорожденного.

т.д. Использовать эмоленты необходимо сразу после купания путем нанесения на слегка влажную кожу ребенка, по крайней мере 2 раза в неделю [4]. В качестве смягчающих средств для кожи новорожденных можно использовать масло. Исследователи продемонстрировали положительный эффект на организм младенца от массажа с использованием масел [32]. В состав большинства масел (подсолнечное, кунжутное, абрикосовое и т.д.) входят жирные кислоты, которые оказывают противовоспалительное действие и ускоряют созревание эпидермального барьера кожи [33]. Также существуют данные, что крема, содержащие в своем составе вазелин, способствуют развитию благоприятной среды для роста микроорганизмов [34].

- Особого внимания заслуживает уход за кожей области подгузника. С целью снижения риска развития пеленочного дерматита необходимо использовать наружные барьерные средства, которые способствуют снижению воздействия биологических жидкостей (мочи, кала и т.д.) на нежную кожу аногенитальной области младенцев. Барьерные крема должны обладать следующими свойствами: защищающими, успокаивающими и восстанавливающими.

Несоблюдение основных мер безопасности во время ухода за недоношенными младенцами: ис-

пользование очищающих и обеззараживающих средств в завышенных «взрослых» концентрациях, использование клейких материалов, травмирующих кожные покровы, зачастую приводит к развитию дерматитов, ожогов и токсикодермий (рис. 5)

Заключение

Среди морфофункциональных особенностей кожи недоношенного ребенка следует выделить: сниженную барьерную функцию кожи, слабую механическую прочность кожных покровов, нарушение терморегуляции и повышенную восприимчивость к инфекционным агентам и химическим веществам. Преждевременно родившиеся младенцы требуют особого мониторинга за состоянием кожных покровов, иногда на протяжении всего раннего детского возраста.

Литература

1. Holbrook K. A. *A histological comparison of infant and adult skin // Neonatal Skin: Structure and Function. New York: Marcel Dekker. — 1982. — P. 3-31.*
2. Trotter S. *Neonatal skincare // Care of the Newborn by Ten Teachers. London: Hodder Arnold. — 2010. — P. 78-88.*
3. Чеботарев В. В. и др. *Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений // Чеботарев В. В., Тамразова О. Б., Чеботарьова Н. В., Одиныц А. В. Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений. — 2013.*
4. Тамразова О. Б. *Особенности ухода за кожей новорожденных детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2014. — №. 1. — P. 77-82.*
5. Harpin V. A., Rutter N. *Sweating in preterm babies // The Journal of pediatrics. — 1982. — T. 100. — №. 4. — P. 614-619. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(82\)80768-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(82)80768-3)*
6. Tollin M. et al. *Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions // Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. — 2005. — V. 62. — №. 19-20. — P. 2390-2399. DOI: 10.1007/s00018-005-5260-7*
7. Akiba T. *Studies on biological actions of vernix caseosa // Journal of the Japanese Obstetrical & Gynecological Society. — 1955. — V. 2. — №. 4. — P. 396.*
8. Visscher M. O. et al. *Vernix caseosa in neonatal adaptation // Journal of Perinatology. — 2005. — V. 25. — №. 7. — P. 440-446. DOI: 10.1038/sj.jp.7211305*
9. Eichenfield L. F. et al. *Neonatal and infant dermatology e-book. — Elsevier Health Sciences, 2014.*
10. Заславский Д. В. и др. *Детская дерматовенерология. — 2012.*
11. Evans N. J., Rutter N. *Development of the epidermis in the newborn // Neonatology. — 1986. — V. 49. — №. 2. — P. 74-80. DOI: 10.1159/000242513*
12. Chiou Y. B., Blume-Peytavi U. *Stratum corneum maturation // Skin pharmacology and physiology. — 2004. — V. 17. — №. 2. — P. 57-66. DOI: 10.1159/000076015*
13. Kalia Y. N. et al. *Development of skin barrier function in premature infants // Journal of Investigative Dermatology. — 1998. — V. 111. — №. 2. — P. 320-326.*
14. Sedin G., Hammarlund K., Strömberg B. *Transepidermal water loss in full-term and pre-term infants // Acta Paediatrica. — 1983. — V. 72. — P. 27-31.*
15. Rutter N., Hull D. *Water loss from the skin of term and preterm babies // Archives of disease in childhood. — 1979. — V. 54. — №. 11. — P. 858-868. DOI: 10.1136/adc.54.11.858*

16. Hoeger P. H., Enzmann C. C. *Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy* // *Pediatric dermatology*. — 2002. — V. 19. — №. 3. — P. 256-262. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
17. Behne M. J. et al. *Neonatal development of the stratum corneum pH gradient: localization and mechanisms leading to emergence of optimal barrier function* // *Journal of investigative dermatology*. — 2003. — V. 120. — №. 6. — P. 998-1006. DOI: 10.1038/jid.2003.11
18. Fox C., Nelson D., Wareham J. *The timing of skin acidification in very low birth weight infants* // *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. — 1998. — V. 18. — №. 4. — P. 272-275.
19. *World Health Organization et al. Pregnancy, childbirth, postpartum, and newborn care: a guide for essential practice*. — World Health Organization, 2003.
20. Bergström A., Byaruhanga R., Okong P. *The impact of newborn bathing on the prevalence of neonatal hypothermia in Uganda: a randomized, controlled trial* // *Acta Paediatrica*. — 2005. — V. 94. — №. 10. — P. 1462-1467. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01821.x
21. Evens K. et al. *Does umbilical cord care in preterm infants influence cord bacterial colonization or detachment?* // *Journal of perinatology*. — 2004. — V. 24. — №. 2. — P. 100-104. DOI: 10.1038/sj.jp.7211027
22. Lee J. C., Lee Y., Park H. R. *Effects of bathing interval on skin condition and axillary bacterial colonization in preterm infants* // *Applied Nursing Research*. — 2018. — V. 40. — P. 34-38. DOI: 10.1016/j.apnr.2017.12.012
23. Tapia-Rombo C. A., Morales-Mora M., Alvarez-Vazquez E. *Variations of vital signs, skin color, behavior and oxygen saturation in premature neonates after sponge bathing. Possible complications* // *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. — 2003. — V. 55. — №. 4. — P. 438-443.
24. Kuller J. et al. *Evidence-Based Clinical Practice Guideline // Neonatal Skin Care*. Washington, DC: Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. National Association of Neonatal Nurses. — 2001.
25. Blume Peytavi U. et al. *Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting* // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2009. — V. 23. — №. 7. — P. 751-759. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03140.x
26. Galzote C. et al. *Opportunities for mild and effective infant cleansing beyond water alone: P2420* // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2007. — V. 56. — №. 2. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.10.730
27. Cetta F., Lambert G. H., Ros S. P. *Newborn chemical exposure from over-the-counter skin care products* // *Clinical pediatrics*. — 1991. — V. 30. — №. 5. — P. 286-289. DOI: 10.1177/000992289103000504
28. Blume Peytavi U. et al. *Recommendations from a European roundtable meeting on best practice healthy infant skin care* // *Pediatric Dermatology*. — 2016. — V. 33. — №. 3. — P. 311-321.
29. Mao-Qiang M. et al. *Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair* // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1996. — V. 106. — №. 5. — P. 1096-1101. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12340135
30. Darmstadt G. L. et al. *Effect of topical treatment with skin barrier-enhancing emollients on nosocomial infections in preterm infants in Bangladesh: a randomised controlled trial* // *The Lancet*. — 2005. — V. 365. — №. 9464. — P. 1039-1045. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71140-5
31. Lane A. T., Drost S. S. *Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin* // *Pediatrics*. — 1993. — V. 92. — №. 3. — P. 415-419.
32. Walker V. P. et al. *Host defense proteins on the surface of neonatal skin: implications for innate immunity* // *The Journal of pediatrics*. — 2008. — V. 152. — №. 6. — P. 777-781.
33. Schürer N. Y. *Implementation of fatty acid carriers to skin irritation and the epidermal barrier* // *Contact Dermatitis*. — 2002. — V. 47. — №. 4. — P. 199-205.
34. Campbell J. R., Zaccaria E., Baker C. J. *Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study* // *Pediatrics*. — 2000. — V. 105. — №. 5. — P. 1041-1045.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЕРЕЛОМОВЫВИХЕ В СЕГМЕНТЕ С1-С2. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Г. Назаренко, М.А. Степанян*, Л.А. Кадин,
С.В. Кондрахов, В.Г. Калюжный, Е.Ю. Артеменкова, И.О. Кугушев
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

SURGICAL TREATMENT OF FRACTURE-DISLOCATION INJURY IN SEGMENT C1-C2. A CLINICAL CASE

A.G. Nazarenko, M.A. Stepanyan*, L.A. Kadin,
S.V. Kondrakhov, V.G. Kaliuzhnyi, E.Yu. Artemenkova, I.O. Kugushev
Clinical Hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: mastepanyan@mail.ru

Аннотация

Описаны немногочисленные случаи перелома зубовидного отростка С2 позвонка в сочетании с переломом латеральных масс С2 позвонка и с атланта - аксиальным вывихом. Задача лечения переломовывиха в сегменте С1-С2 заключается в правильной репозиции позвонков и обеспечении их адекватной фиксации. В статье представлено описание случая хирургического лечения переломовывиха в сегменте С1-С2. Первым этапом была произведена закрытая репозиция позвонков и отломков зубовидного отростка С2 в гало-аппарате. После этого выполнен спондилодез 360° в сегменте С1-С2 переднезадним доступом.

Ключевые слова: переломовывих С1-С2, закрытая репозиция в гало-аппарате, спондилодез 360°.

Abstract

There are few cases described in the literature on C2 vertebra odontoid process fracture in combination with C2 vertebra lateral masses fracture and with Atlanto - axial dislocation. While treating a fracture-dislocation injury in segment C1-C2, it is important to make a correct reposition of vertebrae and to assure their adequate fixation. The article describes a case of surgical treatment of fracture-dislocation injury in segment C1-C2. The first stage included closed reposition of the vertebrae and fragments of odontoid process C2 in a halo apparatus. Then, spondylodesis 360° was performed at C1-C2 segment with the anteroposterior approach.

Key words: fracture - dislocation, closed reposition, halo apparatus, 360° spondylodesis.

Ссылка для цитирования: Назаренко А.Г., Степанян М.А., Кадин Л.А., Кондрахов С.В., Калюжный В.Г., Артеменкова Е.Ю., Кугушев И.О. Хирургическое лечение при переломовывихе в сегменте С1-С2. Клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 144-149.

В литературе описаны немногочисленные случаи перелома зубовидного отростка С2 позвонка в сочетании с переломом латеральных масс С2 позвонка и с атлантаксиальным вывихом. Как правило, повреждения верхнешейных позвонков возникают вследствие падения с высоты, дорожно-транспортных происшествий, при суицидальных попытках. Зачастую они сопрягаются с грубыми неврологическими нарушениями, вплоть до тетраплегии и стволовых нарушений, в редких случаях повреждения позвоночника не сопровождаются поражением нервных структур и неврологическим дефицитом [4, 5, 7, 12].

Задача лечения переломовывиха в сегменте С1-С2 заключается в правильной репозиции позвонков и обеспечении их адекватной фиксации. Описаны различные методы лечения данной травмы. Консервативное лечение, которое заключается в вправлении вывиха, скелетном вытяжении с последующим ношением жесткого головодержателя в течение нескольких месяцев. Также описаны случаи закрытого вправления и длительной фиксации в гало-аппарате. Однако консервативные методы предполагают продолжительную фиксацию шеи и выпадение пациента из привычного образа жизни вследствие вынужденного положения в скелетном вытяжении или в гало-аппарате. Тем более данные

методы не обеспечивают идеальную репозицию и надежный спондилодез [1-3].

Суть хирургических методов лечения заключается в закрытой или открытой репозиции позвонков с последующим спондилодезом. Закрытое вправление позвонков выполняется путем скелетного вытяжения или в гало - аппарате. После достижения удовлетворительной репозиции выполняется следующий хирургический этап лечения – спондилодез. Из закрытых методов репозиции наиболее управляемой является репозиция в гало-аппарате под рентгенологическим контролем [5,3,11].

Метод открытого вправления используют в редких случаях в связи с высоким риском возникновения новых неврологических нарушений [2].

Сама хирургическая тактика так же вариативна – она может заключаться только в переднем спондилодезе, в заднем спондилодезе, а также комбинированном доступе – переднезаднем спондилодезе. Выбор спондилодеза зависит от навыков врача, характера травмы. Наиболее надежным считается спондилодез 360°, что подразумевает фиксацию отломков зубовидного отростка и задних элементов или латеральных масс [1, 6, 7].

В нашем случае обсуждается метод лечения в виде вправления вывиха, сопоставления отломков и одномоментного переднезаднего спондилодеза (360°).

Описание случая

Пациент, молодой человек 1992 г.р., получил травму вследствие падения с высоты около 3 м. Почувствовал резкую боль в шейном отделе позвоночника. Был доставлен в ближайшую больницу, где выполнена рентгенография шейного отдела позвоночника и выявлен переломовывих в атлан-



Рис. 1. Рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Перелом зубовидного отростка С2 позвонка с вывихом в атлантоаксиальном сочленении

тоаксиальном сочленении, перелом зубовидного отростка (рис. 1).

С целью дообследования и нейрохирургического лечения пациент переведен в ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ. Состояние при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Кожа чистая, обычной окраски, отеков нет. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 130/70 мм рт. ст. ЧСС 76 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Неврологический статус: пациент в ясном сознании, контактен, адекватен. Менингеальной симптоматики нет. Движения глаз в полном объеме. Зрачки по средней линии, равновеликие, фотореакция живая. Лицо симметричное. Чувствительность на лице не изменена. Глотание, фонация сохранены. Язык по средней линии. Пальцевосовую пробу выполняет удовлетворительно с двух сторон. Тазовые функции контролирует. Дви-



а



б

Рис. 2. Перелом зубовидного отростка С2 по III типу (классификация Anderson и D'Alonzo), перелом латеральных масс С2 позвонка.



Рис. 3. Признаков компрессии или ушиба спинного мозга нет

жения в шейном отделе позвоночника ограничены, болезненны. Сухожильные рефлексы D=S.

При компьютерной томографии шейного отдела позвоночника, выявлены перелом зубовидного отростка C2 позвонка по III типу (классификация Anderson и D'Alonzo), перелом латеральных масс C2 позвонка и передний вывих в сочленении C1-C2 (рис. 2).

С целью уточнения соотношения костных структур со спинным мозгом и выявления очагов ушиба в спинном мозге выполнена МРТ шейного отдела позвоночника и краниовертебрального перехода. Патологических изменений в спинном мозге не выявлено, между костными структурами и спинным мозгом сохраняется ликворное пространство (рис. 3).

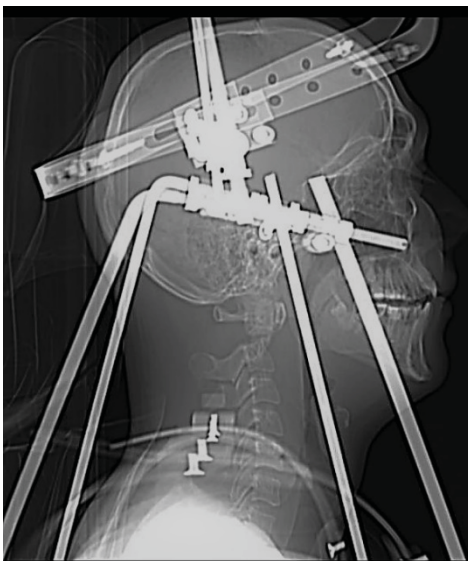


Рис. 4. При интраоперационной рентгенографии выявлена частичная репозиция отломка позвонка



Рис. 5. При КТ шейного отдела позвоночника выявлена частичная репозиция зубовидного отростка C2 позвонка

При поступлении в клинику пациенту установлен гало-аппарат в условиях операционной: под рентгенологическим контролем выполнены вправление вывиха, фиксация в сегменте C1-C2 позвонков и частичная репозиция зубовидного отростка в гало-аппарате (рис. 4).

После репозиции отломков и фиксации в гало-аппарате выполнена КТ шейного отдела позвоночника, на которой видна частичная репозиция отломков C2 позвонка (рис. 5).

На следующий день выполнено оперативное вмешательство:

Первым этапом в положении пациента лежа на спине в гало-аппарате выполнена фиксация зубовидного отростка C2 позвонка канюлированным винтом передним доступом.

Вторым этапом пациент перевернут на живот в гало-аппарате, срединным разрезом осуществлен доступ к задним элементам C1-C2 позвонков. Скелетированы задняя дуга C1 позвонка и дужка C2 позвонка, выполнена крючковая фиксация C1-C2 с установкой аутотрансплантата между задней дугой C1 и остистым отростком C2, после декортикации последних. После зашивания раны пациент перевернут на спину, гало-аппарат удален.

На следующий день после оперативного вмешательства выполнена КТ шейного отдела позвоночника, на которой отмечается полная репозиция и адекватная фиксация анатомических структур в зоне хирургического вмешательства (рис. 6).

Пациент активирован на следующий день в жестком головодержателе и выписан через 5 дней после оперативного вмешательства.



а



б

Рис. 6. Репозиция костных отломков

При контрольных КТ шейного отдела позвоночника через 1 и 3 мес определяется удовлетворительное стояние позвонков и металлоконструкции.

Обсуждение

В настоящей статье описывается случай хирургического лечения сложного перелома вывиха в атлантаксиальном сочленении, что включает перелом зубовидного отростка С2 позвонка по III типу (классификация Anderson и D'Alonzo), перелом латеральных масс С2 позвонка и вывих в атлантаксиальном сочленении. Хирургическая тактика при данной патологии имеет явные преимущества перед консервативным лечением, так как обеспечивает точную репозицию, достоверную стабили-



а



б

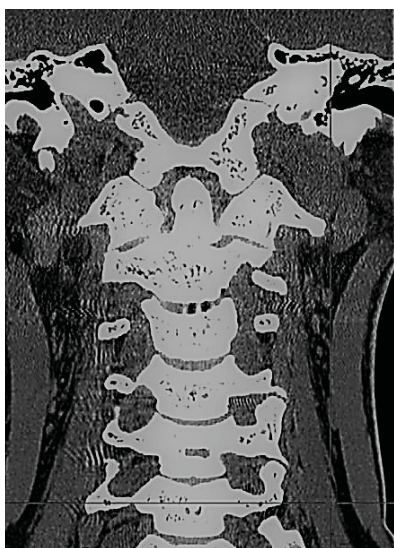
Рис. 7. Удовлетворительное стояние фиксирующих конструкций.

зацию и раннюю активацию пациента. Исходя из этих соображений, мы предприняли хирургическую тактику лечения.

При таких сложных переломах вывихах хирургический метод предполагает закрытую или открытую репозицию структур позвоночника с последующим спондилодезом [7]. Интраоперационный, открытый спондилодез в наркозе чреват неконтролируемым смещением костных отломков или структур и компрессией спинного мозга с последующими серьезными осложнениями, поэтому существуют несколько способов закрытой репозиции. Наиболее консервативным является скелетное вытяжение, что требует нахождения пациента в вынужденном положении, лежа на спине не-



а



б

Рис. 8. КТ шейного отдела позвоночника через 3 мес после оперативного лечения

сколько дней. Вторым методом является репозиция в гало-аппарате. Данный метод обеспечивает хорошую репозицию в условиях рентгенологического контроля в полном сознании пациента, что позволяет избежать возможной компрессии нервных структур и выполнить надежную фиксацию после репозиции до нейрохирургического вмешательства [9].

В наблюдавшемся нами случае была выбрана тактика репозиции в гало-аппарате. На наш взгляд, репозиция в условиях операционной в присутствии анестезиолога под рентгенологическим контролем позволяет максимально безопасно выполнить сопоставление как отломков зубовидного отростка, так и атланта-аксиального комплекса и при этом контролировать неврологический статус пациента. После достижения рентгенологически адекватной репозиции голо-

ва фиксирована в соответствующем положении в гало-аппарате и выполнено КТ-исследование, что подтверждает хорошую репозицию как зубовидного отростка, так и атлантаксиального комплекса.

Оперативное вмешательство, направленное на достижение спондилодеза, выполнено на следующий день в гало-аппарате. Зубовидный отросток фиксирован стандартным передним доступом с введением канюлированного винта. С целью фиксации атлантаксиального комплекса некоторые авторы рекомендуют введение канюлированных винтов в латеральные массы. Однако в случае перелома латеральных масс, что наблюдалось в нашем случае, данные винты не обеспечивают должного спондилодеза, в связи с чем выполнялся задний спондилодез за дужки с помощью крючков.

Одномоментный переднезадний спондилодез в отличие от консервативной тактики способствует ранней реабилитации и быстрому возвращению пациента к нормальной жизни. При переломе зубовидного отростка и латеральных масс с атлантаксиальной дислокацией оптимальным методом фиксации является задний спондилодез за остистые отростки с помощью крючков, что позволяет достичь адекватной фиксации с максимальным сохранением ротационных движений в краниоцервикальном сочленении, в отличие от более травматичного окципитоцервикального спондилодеза [9, 10].

Заключение

При переломовывихе в сегменте С1-С2 оптимальными являются вправление вывиха и репозиция костных отломков в гало-аппарате в сознании пациента под рентгенологическим контролем. Это обеспечивает дозированное смещение костных структур под постоянным визуальным контролем с непрерывной оценкой неврологического статуса пациента. После репозиции выполняется фиксация в гало-аппарате, что обеспечивает стабильность перед выполнением хирургического этапа. Надежным считается спондилодез 360°, когда при сочетании перелома зубовидного отростка, латеральных масс и при вывихе в сегменте С1-С2 достигается с помощью фиксации зубовидного отростка канюлированным винтом и задней фиксацией крючками С1-С2. Данная методика позволяет максимально быстро активировать и реабилитировать пациента.

Литература

1. Craft D. V. et al. Halo management of displaced odontoid fractures // 60th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Francisco. — 1993.

2. Crockard H. A., Rogers M. A. Open reduction of traumatic atlanto-axial rotatory dislocation with use of the extreme lateral approach. A report of two cases // *JBJS*. – 1996. – V. 78. – №. 3. – P. 431-6. doi: 10.2106/00004623-199603000-00016
3. Cooper P. R. et al. Halo immobilization of cervical spine fractures: Indications and results // *Journal of neurosurgery*. – 1979. – V. 50. – №. 5. – P. 603-610. doi: 10.3171/jns.1979.50.5.0603
4. Graziano G., Colon G., Hensinger R. Complete atlanto-axial dislocation associated with type II odontoid fracture: a report of two cases // *Journal of spinal disorders*. – 1994. – V. 7. – №. 6. – P. 518-521.
5. Chang D. G., Park J. B., Jang H. J. Traumatic C1–2 rotatory subluxation with dens and bilateral articular facet fractures of C2: A case report // *Medicine*. – 2018. – V. 97. – №. 13. doi: 10.1097/MD.00000000000010189
6. Fuentes S. et al. Traumatic atlantoaxial rotatory dislocation with odontoid fracture: case report and review // *Spine*. – 2001. – V. 26. – №. 7. – P. 830-834. doi: 10.1097/00007632-200104010-00027.
7. Gleizes V. et al. Combined injuries in the upper cervical spine: clinical and epidemiological data over a 14-year period // *European Spine Journal*. – 2000. – V. 9. – №. 5. – P. 386-392. doi: 10.1007/s005860000153.
8. Graziano G., Colon G., Hensinger R. Complete atlanto-axial dislocation associated with type II odontoid fracture: a report of two cases // *Journal of spinal disorders*. – 1994. – V. 7. – №. 6. – P. 518-521.
9. Kontautas E. et al. Treatment of the upper cervical spine injuries with halo vest device // *Medicina*. – 2003. – V. 39. – №. 9. – P. 872-878.
10. Seybold E. A., Bayley J. C. Functional outcome of surgically and conservatively managed dens fractures // *Spine*. – 1998. – V. 23. – №. 17. – P. 1837-1845. doi: 10.1097/00007632-199809010-00006.
11. Seybold D. et al. Traumatic atlanto-axial rotatory fixation with lateral mass fracture of the axis // *Der Unfallchirurg*. – 2003. – V. 106. – №. 12. – P. 1040-1045. doi: 10.1007/s00113-003-0659-9.
12. Spoor A. B. et al. Traumatic complex dislocation of the atlanto-axial joint with odontoid and C2 superior articular facet fracture // *Spine*. – 2008. – V. 33. – №. 19. – P. E708-E711. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817c140d.

АБДОМИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА. КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЯ

В.А. Путинцев^{1,3*}, Н.В. Макаренко², Д.А. Тимашков², Д.В. Богомолов³

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва

ABDOMINAL MANIFESTATIONS OF HEMORRHAGIC SYNDROME. A CLINICAL AND ANATOMIC ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE

V.A. Putincev^{1,3*}, N.V. Makarenko², D.A. Timashkov², D.V. Bogomolov³

¹Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

²Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Russian Center of Forensic and Medical Expertise, Moscow, Russia

E-mail: pv963@rambler.ru

Аннотация

В статье приведен анализ летального случая с посмертной диагностикой, когда у пациента с искусственными клапанами сердца на фоне бесконтрольного приема антикоагулянта развился геморрагический синдром в виде спонтанных кровоизлияний в органы брюшной полости и забрюшинного пространства с выраженным абдоминальным болевым синдромом и острой постгеморрагической анемией. Авторы на данном примере обращают внимание клиницистов на сложность, ответственность при дифференциальной диагностике «пограничных» состояний.

Ключевые слова: абдоминальный синдром, геморрагический синдром, диагностика.

Abstract

The article analyzes a lethal case of post-mortem diagnosis where a patient with artificial heart valves developed hemorrhagic syndrome in the form of spontaneous hemorrhages in the abdominal cavity and retroperitoneal space with pronounced abdominal pain syndrome and acute post-hemorrhagic anemia under the uncontrolled administration of an anticoagulant preparation. The authors use this example to draw attention of clinicians to the complex issue and responsibility in differential diagnostics of «borderline» conditions.

Key words: abdominal syndrome, hemorrhagic syndrome, diagnostics.

Ссылка для цитирования: Путинцев В.А., Макаренко Н.В., Тимашков Д.А., Богомолов Д.В.. Абдоминальные проявления геморрагического синдрома. Клинико-анатомический анализ случая. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 150-152.

Дифференциальная диагностика острых абдоминальных синдромов составляет важную часть взаимодействия терапевта и хирурга. Этот раздел клинической медицины справедливо относят к «пограничным». Дифференциальная диагностика острой хирургической патологии органов брюшной полости и заболеваний терапевтического профиля, симулирующих «острый живот», отличается сложностью, ответственностью решений и дефицитом времени [1].

В статье мы хотим привести клинико-анатомический анализ летального случая из практики с описанием обстоятельства наступления смерти, результатов аутопсии, гистологической картины и судебно-медицинского диагноза. При-

чины смерти кодированы по МКБ-10 [2]: I27.9/W78 /D62/ K56.4/ D68.3/I48

I. а) Острая легочно-сердечная недостаточность.

б) Аспирация дыхательных путей рвотными массами.

в) Парез желудочно-кишечного тракта. Острая постгеморрагическая анемия.

г) Геморрагический синдром, обусловленный приемом варфарина.

II. Нарушение ритма сердца (пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий). Искусственные клапаны (аортальный и митральный) сердца с 2007 г.

Описание клинического случая. Мужчина 60 лет экстренно госпитализирован в стационар 11.05.2019. в 21:30 с диагнозом «Острый панкреатит?». При поступлении: жалобы на дискомфорт в верхних отделах живота, икоту, длительностью около 2 сут. Данные жалобы предъявлял и на протяжении пребывания в стационаре. Манифестировало заболевание болью в животе, которая возникла после погрешности в диете и употребления алкоголя 9.05.2019. Из анамнеза известно, что у пациента имеется нарушение ритма сердца – пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий, в 2007 г пациент перенес операцию – протезирование аортального и митрального клапанов механическим протезами. Хронический смешанный гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*. Постязвенные рубцовые изменения угла желудка. Бульбит. Недостаточность кардии. Сахарный диабет 2-го типа с 2017 г, у врачей регулярно не наблюдается. Из лекарственных препаратов принимал варфарин 2.5 мг 1 раз в сутки, МНО не контролировал.

В течение суток в стационаре проводилась оценка данных физического, клинико-лабораторных и диагностических исследований и параллельно дифференциальная диагностика острого абдоминального синдрома с заболеваниями терапевтического профиля.

Результаты проведенных обследований 11.05.2019. *Общий анализ крови:* лейкоциты 10.3; эритроциты 4.92; гемоглобин 117 г/л; гематокрит 0.36; средний объем эритроцита 73.8; среднее содержание гемоглобина в эритроците 23.8; средняя концентрация гемоглобина в эритроците 323; тромбоциты 203. *Биохимический анализ крови:* креатинин 93 мкмоль/л; СКФ (СКД-ЕРІ) 76.15; мочевины 9.5; калий 4.8, натрий 141 ммоль/л; глюкоза 11.1 ммоль/л; билирубин общий 14.8 мкмоль/л; АСТ 31, АЛТ 43, амилаза 23 Ед/мл. Коагулограмма: протромбиновое время 17.4 с; МНО 1.06; АЧТВ 28.6 сек; фибриноген 3.2 г/л. *Общий анализ мочи:* количество 50 мл; цвет соломенно-желтый; удельный вес 1020; прозрачность неполная; реакция 5; белок 0.3 г/л; сахар +++++; кетоновые тела +++++; желчные пигменты отриц.; уробилин норма; эпителий плоский единич.; лейкоциты 25-30 в п/зр.; слизь ++; бактерии +++. *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.* Заключение: исследование проводится на фоне выраженной пневмотизации петель кишечника. Признаки диффузных изменений ткани печени, поджелудочной железы. Кисты обеих почек, максимальным размером до 0.7 см, данных о наличии свободной жидкости в брюшной полости не получено.

По итогу обследования были назначены инфу-

зионная терапия 0.9% раствором NaCl, метоклопрамид.

12.05.2019. в 17:56 больной потерял сознание и упал. При осмотре: больной лежит на полу в палате в луже рвоты по типу кофейной гущи, признаки жизни отсутствуют, начаты реанимационные мероприятия. При санации трахеобронхиального дерева эвакуировалось в незначительном количестве желудочное содержимое. Сердечно-легочная реанимация в условиях ОАР в течение 30 мин без эффекта. В 18:35 констатирована биологическая смерть.

Аутопсия первоначально проводилась врачом-патологоанатомом с присутствием лечащих врачей. Однако в ходе исследования в связи затруднением дифференциальной диагностики обнаруженных кровоизлияний в органах брюшной полости между «тривиальной закрытой травмой живота?» и «геморрагическим синдромом, обусловленным приемом антикоагулянта?» была приостановлена. В дальнейшем по согласованию с руководством и следственными органами аутопсия была возобновлена и произведена уже в рамках комиссионного судебно-медицинского исследования.

При секционном исследовании трупа, кроме макроскопических признаков отека головного мозга и легких, аспирации дыхательных путей рвотными массами, были обнаружены темно-красные кровоизлияния в стенку (субсерозные, мышечные, субмукозные, мукозные) и брыжейку тощей кишки, ворота селезенки, жировую клетчатку забрюшинного пространства в проекции верхнего полюса левой почки и головки поджелудочной железы, темно-красные субсерозные кровоизлияния в области слепой, подвздошной кишки и желчного пузыря, происхождение которых связано с повышением проницаемости капилляров. Закрытая травма живота специалистами была исключена.

Гистологическая картина. *Стенка тонкой кишки:* стенка кишки с гематомой, отслаивающей слизистую и пропитывающей мышечные слои стенки, с лизисом эритроцитов, формированием нитей фибрина, с наличием выраженной лейкоцитарной инфильтрации. Слизистая с очаговым геморрагическим пропитыванием собственной пластинки, с очаговым некрозом.

Судебно-медицинский диагноз. Основное заболевание. Приобретенный комбинированный порок сердца: недостаточность аортального клапана, недостаточность митрального клапана. Операция протезирования аортального и митрального клапанов механическим протезами в 2007 г. Осложнения. Геморрагический синдром, обусловленный приемом антикоагулянтов непрямого действия (варфарин): спонтанные темно-красные кровоиз-

лияния в стенку (субсерозные, мышечные, субмукозные, мукозные) и брыжейку тощей кишки, ворота селезенки, жировую клетчатку забрюшинного пространства в проекции верхнего полюса левой почки и головки поджелудочной железы, темно-красные субсерозные кровоизлияния в области слепой, подвздошной кишки и желчного пузыря. Парез желудочно-кишечного тракта. Острая постгеморрагическая анемия. Потеря сознания и рвота (по клиническим признакам). Аспирация дыхательных путей рвотными массами. Отек легких и головного мозга. Острая легочно-сердечная недостаточность. *Сопутствующие заболевания.* Атеросклероз аорты, артерий головного мозга (2-я степень, II стадия). Хронический простатит. Хронический индуративный панкреатит. Хронический дуоденит. Сахарный диабет 2-го типа. *Сопутствующие повреждения.* Кровоподтеки в левой подреберной области живота, правого плеча и правого колена. Ссадины в лобной области слева, области носа, левой глазничной области, левой дельтовидной области, левого локтя, в левой боковой области живота в проекции гребня левой подвздошной кости.

Данный летальный случай из практики у пациента с искусственными клапанами сердца, в ходе клинко-анатомического и танатогенетического [5,6] анализов наглядно показал, что геморрагический синдром, обусловленный бесконтрольным приемом варфарина, явился причиной у больного спонтанных кровоизлияний в органы брюшной полости и забрюшинного пространства с возникновением выраженного абдоминального болевого синдрома, усложнившего его дифференциальную диагностику.

Таким образом, при передозировке или длительном использовании антикоагулянтов непрямого действия у пациентов с искусственными клапанами сердца последние могут вызывать кровотечения, связанные не только с изменением свертыва-

ния крови, но и с повышением проницаемости капилляров [3,4].

Данный клинический случай демонстрирует необходимость междисциплинарного обмена мнениями и знаниями. В частности, терапевты должны быть ориентированы в клинике острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, а хирурги должны знать атипичное течение «нехирургических» заболеваний, дающих клиническую картину, сходную с картиной «острого живота». Дискуссионный формат обсуждения смежных клинических тем, с разбором примеров, с представлением актуальных клинических руководств может стать хорошим способом повышения квалификации врача, в особенности молодых специалистов.

Литература

1. Крылов А. А. и др. Неотложная гастроэнтерология // М.: Медицина. — 1988. — С. 263. [Krylov A. A. et al. Emergency gastroenterology // M.: Medicine. - 1988. — P. 263. In Russian].
2. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10). WHO; 2020. URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#!/IX>.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства // М.: Медицина - 2010. — С. 477-479. [Mashkovsky M.D. Medicines // M.: Medicine - 2010. - P. 477-479. In Russian].
4. Эллихорн Дж М. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека // М.: Медицина. — 2003. — Т. 2. — С. 1029. [Ellenhorn J. M. Medical toxicology: diagnosis and treatment of poisoning in humans // M.: Medicine. - 2003. — V. 2. — P. 1029. In Russian].
5. Джуваляков П. Г. и др. Обобщение исследований по проблеме установления темпа смерти по морфологическим данным // Актуальные вопросы современной медицины. — 2017. — С. 44-46. [Dzhuvalyakov P.G. et al. Generalization of studies on the problem of establishing the rate of death according to morphological data // Actual problems of modern medicine. — 2017. — P. 44-46. In Russian].
6. Путинцев В. А., Богомолов Д. В., Сундуков Д. В. Морфологические признаки различных темпов наступления смерти // Общественная реаниматология. — 2018. — Т. 14. — №. 4. [Putintsev V. A., Bogomolov D. V., Sundukov D. V. Morphological signs of different rates of death // General resuscitation. — 2018. — T. 14. — № 4. In Russian].

ОПТИМИЗАЦИЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО КОМПЛЕКСА

М.С. Петрова¹, М.А. Хан^{2,3,4*}, В.В. Бояринцев³

¹Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва,

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская Академия» УД Президента РФ, Москва,

⁴Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва

OPTIMIZATION OF SANATORIUM CARE FOR CHILDREN UNDER THE STRATEGIC DEVELOPMENT OF THE SANATORIUM-RESORT COMPLEX

M.S. Petrova¹, M.A. Khan^{2,3,4*}, V.V. Boyarintsev³

¹Main Medical Department of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia,

²Filatov children's hospital, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

⁴Moscow Scientific Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

E-mail: 6057016@mail.ru

Аннотация

Статья посвящена вопросам оптимизации санаторно-курортного лечения детей в учреждениях, курируемых Главным медицинским управлением Управления делами Президента Российской Федерации, с позиций Стратегии развития санаторно-курортного комплекса.

В статье представлены цель Стратегии развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации и задачи по ее реализации. Освещены вопросы повышения доступности и обеспеченности санаторно-курортным лечением детей в санаториях ГМУ УДП РФ, современного методического и научно-исследовательского сопровождения санаторно-курортной службы. Предложены пути развития медицинской реабилитации в подведомственных санаторно-курортных организациях и совершенствования подготовки специалистов в области медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: санаторно-курортное лечение, дети, медицинская реабилитация, детский санаторий.

Abstract

The article discusses questions on optimizing the sanatorium-resort care for children in medical establishments supervised by the Medical Department of the Administrative Department of the President of the Russian Federation under the Strategy on developing the sanatorium-resort complex.

The article indicates the Strategy goal directed at evolving the sanatorium-resort complex of the Russian Federation and tasks for its implementation. Questions on increasing the accessibility to the sanatorium care for children in medical establishments of the Medical Department of the Administrative Department of the President, a modern methodological and research support of sanatorium services are discussed as well. The authors suggest ways for developing medical rehabilitation in sanatoriums and health-resorts which include personnel's advanced education and training on medical rehabilitative and spa treatment.

Key words: sanatorium and health-resort spa treatment, children, medical rehabilitation, children's sanatorium

Ссылка для цитирования: Петрова М.С., Хан М.А., Бояринцев В.В. Оптимизация санаторно-курортного лечения детей с позиций стратегии развития санаторно-курортного комплекса. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 153-158.

Одной из важных и приоритетных задач отечественного здравоохранения является развитие и совершенствование санаторно-курортного лечения детей.

В настоящее время в Российской Федерации число детских санаторно-курортных организаций (СКО) имеет тенденцию к снижению. Только за период с 2016 по 2019 г. их численность сократилась с 558 до 470 учреждений.

Важную роль в системе санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации детей на федеральном уровне играют детские санаторно-курортные организации, находящиеся в ведении Минздрава России. Однако за последнее десятилетие число таких санаторно-курортных организаций уменьшилось с 38 в 2009 г. до 18 в 2019 г. за счет прежде всего передачи их в субъекты Российской Федерации.

Учитывая в целом негативные тенденции в санаторно-курортной отрасли Российской Федерации, 26 ноября 2018 г. распоряжением Правительства № 2581-р утверждена Стратегия развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации, основной целью которой является: повышение доступности санаторно-курортного лечения, развитие лечебно-оздоровительных местностей и курортов, эффективное использование природных лечебных ресурсов, развитие материально-технической базы санаторно-курортных организаций.

Созданная в системе Управления делами Президента Российской Федерации (УДП РФ) санаторно-курортная служба является частью общей структуры эффективного оздоровления взрослого и детского населения Российской Федерации. Большое внимание Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации (ГМУ УДП РФ) уделяет оздоровлению детей. Так, санаторно-курортное лечение детей проводится в 11 санаториях, курируемых ГМУ УДП РФ, и в 3 филиалах ФГБУ «Детский медицинский центр» (ДМЦ): реабилитационное отделение «Поляны», санаторий «Авангард», со II квартала 2018 г. - санаторий «Янтарный берег».

Общее число детей, получивших санаторно-курортное лечение в 2019 г. в санаториях УДП РФ, составило 8999, что на 505 детей больше, чем в 2018 г. Из них 37.6% (3388) получили санаторно-курортное лечение в филиалах ДМЦ, остальные (5611) – в других санаторно-курортных организациях, курируемых ГМУ УДП РФ. ДМЦ проводит большую работу по повышению доступности санаторно-курортной помощи детям лиц, медицинское и санаторно-курортное обслуживание которых возложено на УДП РФ. Так, численность детей, получивших санаторно-курортное лечение в реабилитационном отделении «Поляны», возросла с 1481 до 1819, в санатории «Авангард» – с 1300 до 1369. В других санаторно-курортных организациях, курируемых ГМУ УДП РФ, численность детей в целом сохранялась на том же уровне, однако в ряде санаториев отмечалось увеличение числа детей: в ФГБУ «Санаторий «Загор-

ские дали» на 17,5%, в ФГБУ «Санаторий «Волжский утес» на 9.2%.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа детей, прикрепленных к ДМЦ, в 2019 г. на медицинском обслуживании состояло 11 517 детей. Из них диспансерную группу составил 6351 ребенок, среди которых в санаторно-курортном лечении нуждались 2445 детей. ГМУ УДП РФ проводится активная работа по повышению доступности обеспеченности санаторно-курортным лечением детей лиц, медицинское обслуживание которых возложено на УДП РФ. В 2019 г. число таких детей возросло до 2716 (в 2018 г. – 2559), из них 32.7% получили лечение в филиалах ДМЦ, оказывающих услуги по санаторно-курортному лечению. Удовлетворенность потребности в санаторно-курортном лечении детей контингента УДП РФ в 2,5 раза превышает средние показатели по Российской Федерации. Также обращает на себя внимание увеличение числа детей, получивших санаторно-курортное лечение в санаторно-курортных учреждениях, курируемых ГМУ УДП РФ, в рамках внебюджетной деятельности.

Одной из важных задач развития системы медицинской реабилитации в Российской Федерации является организация реабилитационных отделений на базе санаторно-курортных организаций. В учреждениях, курируемых ГМУ УДП РФ, проведена масштабная работа по организации II и III этапов медицинской реабилитации. Так, в реабилитационном отделении «Поляны» в 2018 г. открыто стационарное реабилитационное отделение (II этап медицинской реабилитации), в котором за прошедший год реабилитационные мероприятия были проведены детям с травмами и болезнями костно-мышечной системы, заболеваниями органов дыхания и пищеварения.

На II этапе медицинской реабилитации в реабилитационном отделении «Поляны» с успехом применяются инновационные технологии с использованием роботизированных комплексов с управляемой электромиостимуляцией для формирования паттерна ходьбы с биологической обратной связью (БОС), вертикализатора, реабилитационной дорожки с возможностью оценки стабилметрических показателей с БОС.

В соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2012 г. №1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» в санатории «Поляны» проводится III этап медицинской реабилитации в виде дневного стационара, в рамках которого широко применяются технологии электролечения, светолечения, теплелечения, ингаляционной терапии, аэроионотерапии, галотера-

пии, ЛФК, терренкура, скандинавской ходьбы, гидрокинезотерапии, бальнеотерапии. Проводятся комплексные программы медицинской реабилитации детей с доказанной клинической эффективностью: «Школа контроля веса», «Школа коррекции зрения», «Школа здорового позвоночника», «Школа атопического дерматита».

К числу ключевых вопросов развития детской санаторно-курортной службы в курируемых санаторно-курортных организациях ГМУ УДП РФ относится максимально эффективное использование коечной мощности имеющихся санаториев с целью лечения и медицинской реабилитации детей прежде всего с хроническими заболеваниями и факторами риска.

В соответствии с Концепцией развития детской санаторно-курортной службы был сделан акцент на увеличении доступности и обеспеченности санаторно-курортным лечением детей с хроническими заболеваниями (III группа здоровья – 38.6%), детей-инвалидов (3.1%), детей с факторами риска (II группа здоровья – 40.7%).

Большинство пациентов наблюдались по поводу заболеваний органов дыхания (33.3%), болезней костно-мышечной системы (25.3%), органов пищеварения (8.0%), нервной (4.3%) и эндокринной (2.3%) систем, заболеваний мочеполовой системы (0,9%), органов кровообращения (0.8%).

Одной из актуальных задач, стоящих перед санаторной службой, является медицинская реабилитация детей с заболеваниями органов дыхания, которые занимают первое место в структуре общей заболеваемости детского возраста [1,2]. В санаториях, курируемых ГМУ УДП РФ, в 2019 г. доля таких детей составила 33.3%. Особую озабоченность в последние годы вызывает значительное увеличение числа детей, страдающих бронхиальной астмой. Санаторно-курортная реабилитация таких детей проводится в учреждениях, курируемых ГМУ УДП РФ, с использованием передовых медицинских технологий.

Число детей с заболеваниями костно-мышечной системы в санаториях, подведомственных УДП РФ, в 2019 г. достигло 25.3%. Среди них 40% составили дети с нарушением осанки и сколиозом. Учитывая высокую значимость проблемы, в реабилитационном отделении «Поляны» функционируют специальные группы по обучению дыхательной гимнастике по методике Катарини Шрот (Германия), являющейся эффективным методом консервативной терапии сколиозов у детей.

Значительную долю составляют дети с последствиями перенесенных травм. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 3,2 млн слу-

чаев травм у детей, что требует не только активного консервативного лечения, но и нередко хирургического вмешательства. Вместе с тем наряду с хирургическим лечением важным этапом выздоровления детей после травм и повреждений опорно-двигательного аппарата является медицинская реабилитация, в том числе на санаторном этапе [3,4].

Важной задачей педиатрии является снижение заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, при этом санаторно-курортному этапу медицинской реабилитации принадлежит ведущее место [5,6]. Удельный вес детей с заболеваниями органов пищеварения, получивших санаторно-курортное лечение в учреждениях, курируемых ГМУ УДП РФ, составил 8%, из которых более 30% были дети с гастродуоденитом и болезнями желчевыводящих путей. Санаторно-курортное лечение детей с болезнями пищеварительной системы в летний сезон преимущественно осуществляется в ФГБУ «Санаторий «Дубовая роща» (г. Железноводск), где в 2019 г. было пролечено 264 ребенка, из них 44.7% (118 детей) относились к категории детей контингента.

В настоящее время чрезвычайно актуальной является проблема избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков. В России распространенность избыточной массы тела у детей достигает 11.8%, а ожирением страдают около 8.5% детей, проживающих в городе. Сегодня доказана связь детского ожирения с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца и инсультом в молодом возрасте, с преждевременной смертностью [7].

Среди детей с нарушениями обмена веществ, получивших санаторно-курортное лечение в учреждениях, курируемых ГМУ УДП РФ, более половины составили пациенты с последствиями избыточности питания и ожирением (53,6%). Учитывая важность проблемы, в филиалах ДМЦ функционируют специальные «Школы по контролю веса» ребенка.

Заболевания нервной системы в детском возрасте отличаются высокой степенью инвалидизации. В санаториях, подведомственных УДП РФ, в 2019 г. доля таких детей составила 4.3%, из них 40% – это дети с синдромом вегетативной дисфункции, преимущественно по гипертоническому типу, что является фактором риска возникновения артериальной гипертензии у взрослых. Это определяет чрезвычайную важность своевременного оздоровления таких детей.

Приоритетным направлением развития санаторно-курортной помощи в детской неврологии является оптимизация системы санаторно-

го этапа медицинской реабилитации детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, перенесенного инсульта, ДЦП [8,9]. Число таких больных в структуре неврологических заболеваний контингента санаториев составляет 14%.

Число детей с заболеваниями мочеполовой системы в санаториях, курируемых ГМУ УДП РФ, достигало 0.9%. Более 20% из них составляли дети с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, распространенность которой в детской популяции равна 10%. В связи с возможностью развития инфекционных осложнений актуальным является применение методов пеллоидотерапии и бальнеотерапии для стабилизации внутрипузырного давления и нефропротективного действия.

Серьезного внимания требуют вопросы медицинской реабилитации детей с обструктивной уропатией, особенно на санаторно-курортном этапе, в связи с высокой частотой встречаемости (7%), возможностью развития хронической почечной недостаточности (29%), ранней инвалидизацией (25%) [10].

Учитывая, что одной из актуальных задач демографической политики Российской Федерации является рост численности населения страны, стратегически важной государственной задачей является проблема охраны репродуктивного здоровья подрастающего поколения. В настоящее время наряду с соматическим ухудшается и репродуктивное здоровье детей. Особое внимание сегодня привлечено к репродуктивному здоровью мальчиков, учитывая, что мужской фактор в бесплодном браке составляет от 40 до 60%. В последние годы отмечается и увеличение воспалительных заболеваний половой сферы у девочек. Высокая эффективность бальнеофизioterпевтических факторов в лечении таких детей определяет перспективность санаторно-курортного этапа медицинской реабилитации детей с патологией репродуктивной системы [11].

Чрезвычайно важными являются вопросы медицинской реабилитации детей с врожденными пороками сердца до и после кардиохирургических операций. Одним из резервов дальнейшего снижения смертности таких детей является повышение эффективности III этапа медицинской реабилитации на базе санаторно-курортных организаций с максимально возможным расширением уровня физической нагрузки. Поэтому главными задачами санаторного этапа являются адекватная физическая реабилитация, тренировка функций сердечно-сосудистой системы, санация очагов хронической инфекции, повышение адаптивных и резервных возможностей организ-

ма. Число детей с заболеваниями органов кровообращения в санаториях, курируемых ГМУ УДП РФ, в 2019 г. составило 0.8%.

В санаториях, подведомственных УДП РФ, широко проводятся информативные диагностические методы исследования, позволяющие оценить уровень здоровья ребенка, степень функциональных нарушений, определить объем оздоровительных и реабилитационных технологий.

Лабораторные исследования (клинические и биохимические) выполняются в 90% учреждений, в ряде санаториев проводятся бактериологические (50%) и цитологические (15%) исследования.

Одной из важных задач Стратегии развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации является использование научных достижений курортологии в практике санаторно-курортного лечения.

Следует отметить, что в последние годы в целом по стране наметилась тенденция к активизации исследований в области курортного дела, в частности детской курортологии. Разрабатываются и научно обосновываются инновационные технологии применения искусственных и природных физических факторов. Активно изучаются вопросы медицинской климатологии, касающиеся особенностей метеопатологических реакций и разработки методов их коррекции с использованием природных факторов. Возрождаются научные исследования по бальнеотерапии - традиционно широко используемому методу курортной терапии. Проводятся научные исследования по пелоидотерапии для разработки современных малозатратных и эффективных технологий. Научно обосновываются методы псаммотерапии в педиатрии.

В этом направлении в реабилитационном отделении «Поляны» проводится ряд научных исследований для обоснования применения более щадящих «сухих» углекислых ванн для оздоровления детей с респираторными заболеваниями; разработка оптимальных технологий медицинской реабилитации детей после травм конечностей; изучается механизм лечебного действия сочетанных технологий преформированных и естественных физических факторов в едином технологическом процессе комплексного санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации детей.

Чрезвычайно важной задачей для оптимизации деятельности санаторно-курортного комплекса Российской Федерации является методическое обеспечение деятельности детских санаторно-курортных организаций. Для реали-

зации этой задачи в работу санаторно-курортных организаций УДП РФ внедряются современные программы санаторно-курортного лечения детей с различными заболеваниями и разрабатываются критерии оценки эффективности оздоровления детей с укороченными сроками пребывания.

К приоритетным задачам Стратегии развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации относится разработка современной нормативно-правовой базы. В последние годы профессиональным сообществом и федеральными органами исполнительной власти проведена большая работа по разработке документов, регламентирующих деятельность санаториев, в том числе для детей. 5 мая 2016 г. опубликован Приказ Министерства здравоохранения РФ от № 279н «Об утверждении Порядка организации санаторно-курортного лечения».

Издан новый Приказ Министерства здравоохранения РФ N 321н от 7 июня 2018 г., в котором представлен Перечень медицинских показаний для санаторно-курортного лечения детей, дополненный рядом заболеваний нервной системы, глаза и его придаточного аппарата, болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ и др.

Опубликовано Распоряжение Правительства РФ от 29.11.2019 N 2852-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Стратегии развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации». В соответствии с этим распоряжением планируется внесение коррективов в действующие приказы Минздрава России №279н и №321н.

На кафедре физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» проводится постоянная работа по повышению квалификации медицинских кадров санаторно-курортных организаций по физиотерапии, лечебной физкультуре и спортивной медицине, медицинскому массажу. Проводятся циклы тематического усовершенствования по лазеротерапии, миллиметрового волновой терапии, аэрозольтерапии и др.

Основные направления дальнейшего развития и совершенствования организации и лечения детей в санаторно-курортных организациях, курируемых ГМУ УДП РФ:

- повышение качества и доступности санаторно-курортного лечения детей;
- расширение персонифицированного подхода к разработке программ санаторно-курортного лечения детей;

- оптимизация II и III этапов медицинской реабилитации детей на базе санаторно-курортных организаций;
- внедрение инновационных технологий медицинской реабилитации детей;
- имплементация результатов научных исследований в практику санаторно-курортного лечения детей.

Литература

1. Абушева Г.Р. И др. *Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство*. – 2016 [Abuseva G.R. et al. *Physical and rehabilitation medicine: national leadership*. – 2016. In russian].
2. Лян Н.А. И др. *Санаторный этап медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой // аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2017. – №. 4 (51) [Lyan N.A. et al. *Sanatorium phase of medical rehabilitation of children with bronchial asthma // Allergology and immunology in pediatrics*. – 2017. – №. 4 (51). In russian]. Doi: 10.24411/2500-1175-2017-00022.
3. Вахова Е.Л., Почкин Е.О., Крестьяшин И. В. *Инновационные технологии физио-и кинезотерапии у детей с травматической артропатией // Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина*. – 2019. – С. 13-13 [Vakhova E.L., Pochkin E.O., Krestyashin I. V. *Innovative technologies of physiotherapy and kinesitherapy in children with traumatic arthropathy // Physiotherapy. Physiotherapy. Rehabilitation. Sports medicine*. – 2019. – P. 13-13. In russian].
4. Вахова Е.Л. И др. *Применение физических факторов при травмах коленного сустава у детей // вестник восстановительной медицины*. – 2018. – №. 3. – С. 79-84 [Vakhova E.L. et al. *The use of physical factors in injuries of the knee joint in children // Bulletin of regenerative medicine*. – 2018. – №. 3. – P. 79-84. In russian].
5. Григорьев Н.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология // м.: Миа*. – 2001. – Т. 693 [Grigoriev P. Ya., Yakovenko A. V. *Clinical gastroenterology // Moscow: mia*. – 2001. – V. 693. In russian].
6. Куликов А. Г., Воронина Д. Д. *Питьевые минеральные воды в лечении и реабилитации: современный взгляд на проблему // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. – 2017. – Т. 16. – №. 3 [Kulikov A. G., Voronina D. D. *Drinking mineral waters in treatment and rehabilitation: a modern view of the problem // Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. – 2017. – V. 16. – №. 3. In russian]. Doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-3-116-120.
7. Аметов А. С. И др. *Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины // эндокринология: новости. Мнения. Обучение*. – 2016. – №. 2 (15). *Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины эндокринология: новости, мнения, обучение 2016. № 2 (15). С. 38-50*. [Ametov a. S. Et al. *The relationship of obesity and type 2 diabetes mellitus in the light of evidence-based medicine // endocrinology: news. Opinions. Training*. – 2016. – №.2 (15). In russian].
8. Батышева Т. Т. И др. *Совершенствование доступности и качества медицинской помощи и реабилитации детей с детским церебральным параличом // Педиатр*. – 2016. – Т. 7. – №. 1 [Batyshcheva T. T. et al. *Improving the accessibility and quality of medical care and rehabilitation of children with cerebral palsy // Pediatrician*. – 2016. – Т. 7. – №. 1. In russian] doi: 10.17816/Ped7165-72
9. Пономаренко Ю. Н., Каладзе Н. Н., Мошкова Е. Д. *Санаторно-курортная реабилитация детей с детским церебральным параличом как основа пиверженности семьи ребенка инвалида // Реабилитация—xxi век: традиции и инновации*.

– 2018. – С. 69 [Ponomarenko Yu.N., Kaladze N.N., Moshkova E. D. Sanatorium rehabilitation of children with children's cerebral paralysis as the basis of personality of the family of a child with disability // Rehabilitation –xxi century: traditions and innovation. – 2018. – P. 69. In russian]

10. Максимова А. А., Саввина Н. В., Протопопова А. И. Санаторно-курортное лечение при заболеваниях почек. – Directmedia, 2017 [Maksimova A. A., Savvina N. V., Protopopova A. I. Sanatorium treatment for kidney diseases. – Directmedia, 2017. In russian].

11. Ипатова М. В. И др. Детская гинекология: этапы медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – №. 3. – С. 63-67 [Ipatova M.V. et al. Pediatric gynecology: stages of medical rehabilitation // bulletin of regenerative medicine. – 2018. - №. 3. – P. 63-67. In russian]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

И.В. Вдовина^{1*}, И.К. Иосава¹, С.М. Крыжановский¹, М.А. Самушия¹, Л.С. Круглова¹, А.В. Коньков²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ, Москва

A TELEMEDICINE TECHNOLOGY IN MEDICAL EDUCATION: PROBLEMS AND SOLUTIONS

I.V. Vdovina^{1*}, I.K. Iosava¹, S.M. Kryzhanovskiy¹, M.A. Samushia¹, L.S. Kruglova¹, A.V. Konkov²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Main Medical Office of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: vdovina_iv@list.ru

Аннотация

Статья посвящена актуальным вопросам использования телемедицинских технологий в образовательном процессе. В статье даны ссылки на все нормативно-правовые акты РФ, регламентирующие применение телемедицины. Авторы провели анализ ряда проблем, ограничивающих процесс распространения телемедицинских технологий в российском здравоохранении, а именно вопросы образования медицинских кадров: приобретение новых компетенций и навыков, позволяющих применять в клинической практике данные технологии. Предлагается подход в виде уровневого обучения: довузовского и последиplomного. Авторы подчеркивают значимость дальнейшей разработки нормативных правовых и методических документов, в том числе включение в ФГОС ВО новых компетенций и внесение ряда поправок в профессиональные стандарты специалистов в области здравоохранения.

Ключевые слова: телемедицина, непрерывное медицинское образование, дополнительное профессиональное образование, дистанционные образовательные технологии, профессиональные стандарты.

Abstract

The article touches relevant issues of telemedicine technologies in the educational process. The article provides links to all regulatory acts of the Russian Federation, governing telemedicine application. The authors have analyzed a number of problems which limit spreading of telemedicine technologies in the Russian healthcare system. Namely, some questions of medical personnel education: on learning new competencies and skills so as to implement the abovementioned technologies into clinical practice. Two-level education is proposed: pre-university and postgraduate. The authors underline the importance of further developing the regulatory legal and methodological documents, in particular, including new competencies into the Federal State Educational Standard of Higher Education and amending a number of professional standards for health professionals.

Key words: telemedicine, continuous medical education, additional professional education, distance educational technologies, professional standards.

Ссылка для цитирования: Вдовина И.В., Иосава И.К., Крыжановский С.М., Самушия М.А., Круглова Л.С., Коньков А.В. Использование телемедицинских технологий в системе непрерывного медицинского образования: проблемы и решения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 159-164.

Телемедицина (ТМ) как явление цифрового мира – результат достижений телекоммуникационных технологий в области здравоохранения. Телемедицинские технологии (ТМТ) помогают поднимать эффективность лечения и диагностику на качественно новый уровень, позволяют обмениваться знаниями в международном масштабе. Внедрение ТМТ поставило на повестку дня целый ряд вопросов: правовых, организационных, этических, в том числе и в области высшего медицинского образования.

Современная нормативная правовая база Российской Федерации насчитывает десятки основополагающих законов в сфере здравоохранения, регламентирующих основные направления профессиональной деятельности.

Юридически закрепляются вопросы пациент-центрированной телемедицины, телемедицины «врач – пациент». Среди законодательных документов Российской Федерации, регулирующих вопросы организации оказания медицинской помощи

щи и использования ТМ, следует выделить следующие:

- 1) Конституцию Российской Федерации;
- 2) Федеральные законы:
 - от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
 - от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» (далее – приказ № 242-ФЗ);
 - от 27.07.2006 № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации»;
 - от 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи»;
- 3) постановления Правительства Российской Федерации:
 - от 12.04.2018 № 447 «Об утверждении Правил взаимодействия иных информационных систем, предназначенных для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг, с информационными системами в сфере здравоохранения и медицинскими организациями»;
 - от 05.05.2018 № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения»;
- 4) приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации /Министерства здравоохранения:
 - от 28.04.2011 № 364 «Об утверждении Концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения»;
 - от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

Федеральный закон о телемедицине № 242-ФЗ, вступивший в действие с 1 января 2018 г, дал определение термина «телемедицинские технологии»: «телемедицинские технологии – информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и(или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента» [1].

В письме Минздрава России от 09.04.2018 № 18-

2/0579 «О порядке организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» даны разъяснения по вопросам оказания медицинской помощи с применением ТМТ. Согласно письму Минздрава России от 09.04.2018 № 18-2/0579, медицинская помощь, оказываемая с помощью ТМТ, не является отдельным видом медицинской деятельности, а представляет только один из способов дистанционного оказания медицинских услуг населению.

Телемедицинские системы, предусматривающие хранение персональных данных, подвержены хакерским атакам. Законодательство России в целях обеспечения защиты персональных данных основывается на международных актах и договорах, Конституции Российской Федерации, Федеральном законе от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», Указе Президента Российской Федерации от 06.03.1997 №188 «О перечне сведений конфиденциального характера» и иных федеральных законах и нормативных правовых актах по вопросам, касающимся обработки персональных данных, регулировании вопроса о защите информации о состоянии здоровья пациента.

Введение телемедицины поднимает многие дополнительные вопросы информационной безопасности. Так как законодательство о персональных данных и врачебной тайне содержит лишь общие требования, возникает необходимость разработки подзаконных актов, таких как защита данных в информационных системах здравоохранения, определение порядка оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, о правах врача и пациента и другие.

Будущая медицина предполагает переосмысление традиционного медицинского образования. В медицинское образование вносят коррективы, так как возрастет потребность в скором непрерывном доступе специалистов-медиков к новейшим достижениям медицинской науки, в качественно подготовленных кадрах, имеющих высокую квалификацию, таких как сетевой врач, IT-медик, молекулярный диетолог и других.

В основе телемедицины лежат медицинские, информационные, компьютерные, телекоммуникационные и образовательные технологии. Подготовка медицинских работников, профессионально занимающихся телемедициной, потребует от врача формирования компетенций по применению ТМТ, практических навыков и компетенций этичного использования телемедицины, владения специфическими знаниями, умениями и навыками по использованию технических средств, таких как компьютерное, телекоммуникационное оборудование

и каналы связи, мультимедийные средства дистанционной работы, медицинские системы с цифровым выходом, обучающие дистанционные системы.

Все это позволяет рассматривать телемедицину как явление, расширяющее профессионализацию медицинских кадров, что может быть достигнуто путем организации непрерывных циклов обучения, позволяющих создать единую образовательную среду, не зависящую от территориального местонахождения участников образовательного процесса.

Согласно данным литературы в настоящее время в Российской Федерации обучение в рамках телемедицинских программ осуществляют различные организации:

- Российская ассоциация телемедицины;
- региональные и национальные сети телемедицинских центров обучения;
- международная школа по телемедицине для подготовки сотрудников телемедицинских центров на базе Российского университета дружбы народов [19,20];
- крупные лечебно-профилактические учреждения и ведущие медицинские образовательные организации высшего профессионального образования [7,15,17].

Обучение телемедицине реализуется как в очной форме, так и с помощью дистанционных образовательных технологий, позволяющих сочетать получение образования с профессиональной трудовой деятельностью обучающегося. Предложена дифференцированная система подготовки кадров по основам телемедицины и электронного здравоохранения и выделены группы участников образовательного процесса [3,9 – 11]:

1. Инженеры, врачи и медицинские сестры, работающие в центрах и кабинетах телемедицины.
2. Врачи-консультанты и диагносты, исполнители конкретных электронных услуг, преподаватели медицинских образовательных организаций высшего образования.
3. Организаторы здравоохранения.
4. Потребители телемедицинских услуг – обучающиеся (студенты, аспиранты, ординаторы) медицинских образовательных организаций, врачи и средний медицинский персонал.

Обучение участников образовательного процесса знаниям, умениям и навыкам в сфере телемедицины проводят в процессе додипломного и последипломного образования [3,21]

Актуальность целенаправленной подготовки обучающихся к телемедицинской деятельности отмечена во многих публикациях. Предлагаются следующие направления обучения телемедицине на додипломном уровне, позволяющие сформировать

компетенции, необходимые для последующего использования в своей профессиональной деятельности:

- преподавание на начальных курсах вузов основ и общетеоретических сведений телемедицины в рамках базовой дисциплины «Медицинская информатика» [3,16,18];
- обучение ТМТ на старших курсах в рамках клинических дисциплин, курса организации здравоохранения, элективных курсов на соответствующих профильных кафедрах [3]. В Нижегородской государственной медицинской академии разработан и внедрен вариативный (элективный) учебный курс «Основы телемедицины и электронного здравоохранения» [13]. Курс дистанционного обучения «Information Technologies in Medicine and Healthcare» проводится в режиме программных видеоконференций, сформированы вебресурсы для заочной работы обучающихся [3].
- разработка и издание электронных учебных пособий [5,8];
- создание учебно-методического обеспечения к учебным курсам;
- эффективное использование дистанционных образовательных технологий, направленных на освоение практических навыков [13].

По данным литературы, обучение ТМТ на последипломном уровне призвано формировать компетенции «по трем направлениям: технические вопросы, межколлегиальное взаимодействие, административно-организационные вопросы» [3]. Можно выделить следующие тенденции в обучении телемедицине:

- специализация учебных курсов, учебных пособий¹ [3,2];
- построение модульных учебных программ курсов [4,9 – 11].
- формирование программ по изучению телемедицины с учетом специфики и потребностей разных групп участников образовательного процесса (руководители, практикующие врачи разных специализаций, медицинские сестры) [23-25,40];
- формирование программ различных сертификационных курсов [9];
- тематическое усовершенствование по использованию методов телемедицины в работе по

¹ Разработано несколько подобных документов: профессиональный курс для урологов дистанционной медицины «Организационные и клинические аспекты телемедицины в урологии» (<http://uroedu.ru/course/19>); учебное пособие, предназначенное для ординаторов, обучающихся по специальности «Кардиология», для врачей – слушателей последипломного образования, врачей-кардиологов.

- конкретной специальности специалистами-медиками [3];
- создание симуляционных центров для обучения практическим навыкам в области телемедицины [6];
- акцентирование внимания на мультидисциплинарности телемедицины и выполнении научно-исследовательской работы по обоснованию внедрения и эффективного использования телемедицины в собственной медицинской организации при обучении в магистратуре² [3];
 - подготовка и издание соответствующих учебных пособий по телемедицине, разработка комплекта учебно-методических материалов для преподавания телемедицины организаторам здравоохранения, практикующим врачам [6], в рамках курсов повышения квалификации [19,20];
 - теленаставничество, организация отдельных практико-ориентированных тренингов, тематических видеоконференций для выпускников, слушателей из дальнего зарубежья [1,14].

23 января 2020 г. состоялось заседание Комитета Совета Федерации по социальной политике в формате «круглого стола» на тему «Развитие телемедицины в Российской Федерации: проблемы законодательного регулирования». В заседании приняли участие начальник отдела научной, образовательной деятельности, кадровой политики Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Коньков А.В., ведущие научно-педагогические работники ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: проректор по научной работе, доктор медицинских наук, доцент Самушия М.А. и заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, доктор медицинских наук, профессор Затеищиков Д.А.

По итогам обсуждения заслушанных выступлений участников заседания «круглого стола» среди основных проблем, которые поднимались субъектами Российской Федерации, отмечены следующие:

- ограниченная номенклатура медицинских услуг с применением телемедицинских технологий в большинстве субъектов Российской Федерации;
- отсутствие телемедицинских технологий в клинических рекомендациях (протоколах лечения);

Московский политехнический университет в партнерстве с оператором сотовой связи МТС запустил первую магистерскую программу «Медицинские интеллектуальные системы» для подготовки специалистов в сфере телемедицины (<https://medvestnik.ru/content/news/Zapushena-pervaya-magisterskaya-programma-po-telemedicine.html>)

- ограничения по применению телемедицины для диагностики и дистанционной корректировки лечения;
 - отсутствие разработанных требований к рабочим помещениям в составе подразделений медицинских организаций, которые могут использоваться для телемедицинских консультаций;
 - отсутствие разработанных требований к характеристикам оборудования, применяемого вне медицинских организаций (в том числе, в бытовых условиях); прежде всего – для дистанционной интерпретации результатов диагностических исследований (лучевая, функциональная диагностика);
 - несистемное применение телемедицинских технологий, зачастую зависящее от инициативы на местах;
 - отсутствие стандартизации, обязательной с точки зрения обеспечения качества и безопасности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий;
 - отсутствие гарантий безопасности и качества медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий (особенно при взаимодействии с пациентами, законными представителями пациентов);
 - не проработаны вопросы идентификации и аутентификации в процессе дистанционного взаимодействия с применением телемедицинских технологий посредством Единой системы идентификации и аутентификации (ЕСИА);
 - не разработаны вопросы, связанные с хранением персональных данных, использованием цифровой подписи и электронной медицинской карты, совместимости информационных систем;
 - отсутствие профессиональной подготовки врачей и средних медицинских работников для работы в системе телемедицины;
- Рассмотрев вопрос «Развитие телемедицины в Российской Федерации: проблемы законодательного регулирования», сотрудники ФГБУ ДПО «ЦГМА» внесли предложения, связанные с разработкой нормативных правовых и методических документов, в том числе включение в ФГОС ВО новых компетенций и внесение ряда поправок в профессиональные стандарты специалистов в области здравоохранения, и дали следующие рекомендации:
- Министерству труда и социальной защиты Российской Федерации рассмотреть возможность внесения дополнений в профессиональный стандарт «Педагог профессионального обучения, профессионального образования и дополнительного профессионального образования» (утвержден приказом Минтруда России от 8 сентября 2015 г. № 608н), касающихся организации профессиональной подготовки врачей и средних медицинских

работников, освоения новых профессиональных компетенций телемедицины, требующих определенных знаний, умений и навыков для их формирования;

– Министерству науки и высшего образования рассмотреть возможность внесения в федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования и среднего профессионального образования, дополнительные профессиональные программы (программы повышения квалификации и программы профессиональной переподготовки) по различным медицинским специальностям перечня знаний, умений и навыков, обеспечивающих формирование профессиональных компетенций обучающихся в области телемедицины.

Заключение

На основе данных информационно-аналитического исследования литературы можно сделать следующие выводы:

Обучение телемедицине стало обязательной составной частью медицинского образования. Обучение телемедицине позволит ускорить внедрение новых телемедицинских технологий и даст возможность привлекать высококвалифицированных специалистов в области медицины к преподавательской деятельности, в том числе научных работников, без отрыва от основной работы.

Предлагается подход в виде уровневого обучения: додипломного (в рамках базовой дисциплины «медицинская информатика» на младших курсах, в рамках клинических дисциплин, элективных курсов на старших) и последипломного (углубленное изучение в магистратуре; на курсах тематического усовершенствования для отдельных медицинских специальностей) уровней.

Реализация внедрения телемедицины в образовательную область должна предусматривать разработку нормативных правовых и методических документов, в том числе положения об организации образовательного процесса с использованием телемедицинских технологий.

Вопросы систематизации библиографии отечественной литературы в области телемедицины, результативности внедрения телемедицинских технологий в образование требуют отдельного глубокого изучения и обобщения.

Литература

1. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ. Собрание законодательства Российской Федерации. [«On Amending Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Use of Information Technologies in the Field of Health

Protection». Federal Law of July 29, 2017 № 242-ФЗ. Collection of Laws of the Russian Federation. In Russian].

2. Владимирский А. В. и др. Применение телемедицинских технологий в кардиологии. Учебное пособие // Сургут: Изд-во СурГУ. – 2019. – С. 115. [Vladimirsky A. V. et al. Application of telemedicine technologies in cardiology. Textbook // Surgut: Surgut State University. – 2019. – P. 115. In Russian].

3. Владимирский А. В., Андреев А. И. Образовательные аспекты телемедицины // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2018. – №. 1-2 (6-7). [Vladimirsky A. V., Andreev A. I. Educational aspects of telemedicine // Journal of Telemedicine and Electronic Health. – 2018. – № 1-2 (6-7). In Russian].

4. Владимирский А. В. Телемедицина: Curatio Sine Tempora et Distantia. – Aegitas, 2016. [Vladimirsky A. V. Telemedicine: Curatio Sine Tempora et Distantia. - Aegitas, 2016. In Russian].

5. Владимирский А. В., Дорохова Е. Т. Разработка системы преподавания основ телемедицины в медицинском вузе // Теория и методика обучения математике, физике, информатике. – 2005. – Т. 5. – №. 3. – С. 43-48. [Vladymyrskyy A.V., Dorokhova E.T. Development of the system for telemedicine learning in a medical school. Development of a system for teaching the basics of telemedicine at a medical university // Theory and methodology of teaching mathematics, physics, computer science. – 2005. – V.5. – №. 3. – P. 43-48. In Russian].

6. Владимирский А.В., Лебедев Г.С. Телемедицина// Москва: Изд-во ГЭОТАР-Медиа. - 2018. [Vladymyrskyy A.V, Lebedev G.S. Telemedicina// Moscow: GEOATR- Media. - 2018. In Russian].

7. Емельянов А. В., Федоров В. Ф. Оснащение телемедицинского пункта // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2002. – №. 3. – С. 87-91. [Emelyanov A.V, Fedorov V.F. Telemedicine point equipment // Kremlin medicine. Clinical vestnik – 2002. – №. 3. – P. 87-91. In Russian].

8. Казаков В.Н., Климовицкий В.Г., Владимирский А.В., Дорохова Е.Т. Система додипломного преподавания телемедицины // Укр.ж.телем.мед. телем. –2004. –Т 2(2). - С. - 125-130. [Kazakov VN, Klymovytskyuy VG, Vladymyrskyy AV, Dorokhova ET. System for pregraduate teaching of the telemedicine // Ukr.z.telemed.med.telemat. –2004. –V. 2(2). - P. 125-130. In Russian].

9. Камаев И.А., Леванов В.М., Паламарчук С.И. с соавт. Использование современных информационно-образовательных технологий в учебном процессе// Медицинский альманах. - 2008. - Т.1. - С17-19. [Kamaev IA, Levanov VM, Palamarchuk SI et al. Using of up-to-date informational-educational technologies in studies // Medicinskij al'manah. - 2008. - V.1. - P. 17- 19. In Russian].

10. Леванов В.М., Логинов В.А., Орлов О.И. Телемедицина как учебная дисциплина. Серия «Практическая телемедицина» / под ред. академика А.И. Григорьева. Выпуск 4. – М.: Фирма «Слово», 2002. [Levanov VM, Loginov VA, Orlov OI. Telemedicina kak uchebnaya disciplina. In series Prakticheskaya telemedicine ed. by Grigorev AI. Moscow: Firma Slovo , 2002 In Russian].

11. Леванов В.М., Камаев И.А., Орлов О.И., Гурвич Н.И. Дифференцированная система подготовки специалистов по основам технологий телемедицины и электронного здравоохранения // Медицинский альманах. - 2012. – Т. 5. - № 24. – С. 21 - 26. [Levanov VM, Kamaev IA, Orlov OI, Gurchich NI. The differentiated system of preparation of the specialists in the bases of telemedicine technologies and electronic public health service // Medicinskij al'manah. - 2012. – V. 5. - № 24. – P. 21 - 26. In Russian].

12. Леванов В.М., Орлов О.И., Логинов В.А., Переведенцев О.В. Вопросы преподавания телемедицины и электронного здравоохранения: Электронное издание комбинированного распространения // Нижний Новгород: Изд-во НижГМА. - 2014. [Levanov VM, Orlov OI, Loginov VA, Perevedencev

OV. Teaching of telemedicine and eHealth. eTextbook // Nizhnij Novgorod: NizhGMA. - 2014. In Russian].

13. Леванов В.М., Никонов А.Ю. Опыт преподавания элективного учебного курса «основы телемедицины и электронного здравоохранения» // Медицинский альманах. - 2015. - Т. 4. - №. 39. - С. 24-26. [Levanov VM, Nikonov AYU. Experience of tutorials in elective training course «Basics of telemedicine and electronic healthcare» // Medicinskij al'manah. - 2015. - V. 4. - №. 39. - P. 24-26. In Russian].

14. Леванов В.М., Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Горелик С.Г., Богат С.В. Информационное обеспечение внедрения телемедицинских технологий и опыт их реализации на региональном уровне // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - Т. 6. - С. 257-265. [Levanov VM, Il'nitskiy AN, Proschaev KI, Gorelik SG, Bogat SV. Information provision implementation of telemedicine technologies and experience of their implementation at regional level // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. - 2012. - V. 6. - P. 257-265. In Russian].

15. Леванов В.М., Переведенцев О.В., Сергеев Д.В., Никольский А.В. Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. - 2017. - Т.3. - №. 5. - С. 160-170. [Levanov V.M. Perevedencev O.V. Sergeev D.V. Nikolskiy A.V. Ligal base of telemedicine: 20 years of development // Journal of telemedicine amd electronic healthcare system. - 2017. - V.3. - №. 5. - P. 160-170. In Russian].

16. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика: Учеб. для студ. учреждений высш. проф. образования. 4-е изд., перераб и доп. // Москва: Издательский центр «Академия». - 2013. [Kobrinskiy BA, Zarubina TV. Medicinskaya informatika. Handbook // Moscow: Izdatel'skij centr «Akademiya». - 2013 In Russian].

17. Миронов С. П. и др. Телемедицинские аспекты послевузовского обучения врачей // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2011. - №. 1. - С. 122-127. [Mironov S.P. et al. Telemedicine in postgraduate education of physicians // Kremlin medicine. Clinical vestnik. - 2011. - №. 1. - P. 122-127. In Russian].

18. Салманов П.Л. Проект «Телемедицина» в рамках реализации инновационной образовательной программы университета // Сб. «Телемедицина в системе здравоохранения». Н.Новгород. - 2008. [Salmanov P.L. Project Telemedicine in frame of university innovative program of education. In Telemedicine v sisteme zdravooohraneniya. Nizhnij Novgorod. - 2008. In Russian].

19. Столяр В. Л. Телемедицина: учиться, учиться и учиться // Информкуррьер-связь. - 2014. - №. 11. - С. 42-44. [Stolyar VL. Telemedicine: to learn, to learn, to learn // Informkurrier-svyaz. - 2014. - №. 11. - P. 42-44. In Russian].

20. Столяр В.Л., Амчелавская М.А., Антипов А.И. со соавт. Основы телемедицины. Учебное пособие // Москва: Изд-во РУДН. - 2017. [Stolyar VL, Amcheslavskaya MA, Antipov AI et al. Osnovy telemeditsiny. Handbook // Moscow: RUDN. - 2017. In Russian].

21. Тихомирова А.А. Использование телемедицинских технологий в системе непрерывного медицинского образования // Педиатр. - 2017. - Т. 8. - №. 51. - С. М324-М325. [Tikhomirov A.A. Usage of telemedicine technology in system of continues of medical education // Pediatrician. - 2017. - V. 8. - №. 51. - P. M324-M325. In Russian].

Федеральное государственное бюджетное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации
(ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

**многие годы является редакцией и издательством журнала
«Кремлевская медицина. Клинический вестник»**



Учреждение с 50-летней историей, берущее свое начало с Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Четвертого главного управления при Министерстве здравоохранения СССР под руководством академика Евгения Ивановича Чазова.

ФГБУ ДПО «ЦГМА» реализует программы:

- ординатуры, аспирантуры,
- повышения квалификации,
- профессиональной переподготовки,
- профессионального обучения среднего и младшего медицинского персонала.

В Академии ежегодно обучается более 4500 специалистов. Профессорско-преподавательский состав 17 кафедр – более 250 человек. Обучение проходит на знаменитых клинических базах Управления делами Президента РФ: ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» (ул. Маршала Тимошенко), ФГБУ «Клиническая больница №1» (Староволынская), ФГБУ «ОБП» (Мичуринский проспект), ФГБУ «Клиническая больница» (Открытое шоссе), ФГБУ «Поликлиника №1» (Сивцев Вражек), ФГБУ «Поликлиника №2» (2-я Фрунзенская улица), ФГБУ «Поликлиника №3» (Грохольский переулок), ФГБУ «Поликлиника №4» (Кутузовский проспект), ФГБУ «Поликлиника №5» (Плющиха), а также во многих лечебных учреждениях Департамента здраво-

охранения Москвы и Московской области и передовых научно-исследовательских институтах Минздрава России и ФАНО России.

Гордостью ЦГМА является медицинский аккредитационно-симуляционный центр, оснащенный самым современным учебно-методическим, робото-симуляционным и медицинским оборудованием.

С образовательным процессом тесно связаны фундаментальные поисковые и прикладные научные исследования. Сегодня в Академии функционирует ряд научно-исследовательских отделов. Ежегодно кафедрами проводятся научно-исследовательские работы более чем по 50 темам, а также Академией ведутся фундаментальные исследования в области генетики.

С 1977 г. при организации работает Диссертационный совет. Сегодня Диссертационный совет (Д.121.001.02) уполномочен ВАК принимать к защите кандидатские и докторские диссертации по специальностям: 14.01.04 - Внутренние болезни, 14.01.05 - Кардиология и 14.03.11 - Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.



Симуляционный центр



Поликлиника №1



Центральная клиническая больница с поликлиникой



Реабилитационный центр Клинической больницы

Прейскурант цен

№ п/п	Наименование профессий, специальностей направлений подготовки	Период и форма обучения	Стоимость обучения за 1 год на договорной основе, руб. (НДС не облагается)
высшее образование-программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре			
1.	Болезни уха, горла, носа	3 года (очная форма)	290 000
2.	Болезни уха, горла, носа	4 года (заочная форма)	290 000
3.	Внутренние болезни	3 года (очная форма)	290 000
4.	Внутренние болезни	4 года (заочная форма)	290 000
5.	Кардиология	3 года (очная форма)	290 000
6.	Кардиология	4 года (заочная форма)	290 000
7.	Кожные и венерические болезни	3 года (очная форма)	290 000
8.	Кожные и венерические болезни	4 года (заочная форма)	290 000
9.	Нервные болезни	3 года (очная форма)	290 000
10.	Нервные болезни	4 года (заочная форма)	290 000
11.	Лучевая диагностика, лучевая терапия	3 года (очная форма)	290 000
12.	Лучевая диагностика, лучевая терапия	4 года (заочная форма)	290 000
13.	Стоматология	3 года (очная форма)	290 000
14.	Стоматология	4 года (заочная форма)	290 000
15.	Травматология и ортопедия	3 года (очная форма)	290 000
16.	Травматология и ортопедия	4 года (заочная форма)	290 000
17.	Хирургия	3 года (очная форма)	290 000
18.	Хирургия	4 года (заочная форма)	290 000
19.	Анестезиология- реаниматология	3 года (очная форма)	290 000
20.	Анестезиология- реаниматология	4 года (заочная форма)	290 000
21.	Общественное здоровье и здравоохранение	3 года (очная форма)	290 000
22.	Общественное здоровье и здравоохранение	4 года (заочная форма)	290 000
23.	Клиническая лабораторная диагностика	3 года (очная форма)	290 000
24.	Клиническая лабораторная диагностика	4 года (заочная форма)	290 000
25.	Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия	3 года (очная форма)	290 000
26.	Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия	4 года (заочная форма)	290 000

Информацию уточнять на сайте cgma.su

высшее образование-программы ординатуры			
27.	Анестезиология-реаниматология	2 года (очная форма)	320 000
28.	Клиническая лабораторная диагностика	2 года (очная форма)	320 000
29.	Рентгенология	2 года (очная форма)	320 000
30.	Ультразвуковая диагностика	2 года (очная форма)	320 000
31.	Функциональная диагностика	2 года (очная форма)	320 000
32.	Гастроэнтерология	2 года (очная форма)	320 000
33.	Дерматовенерология	2 года (очная форма)	320 000
34.	Кардиология	2 года (очная форма)	320 000
35.	Лечебная физкультура и спортивная медицина	2 года (очная форма)	320 000
36.	Неврология	2 года (очная форма)	320 000
37.	Нефрология	2 года (очная форма)	320 000
38.	Пульмонология	2 года (очная форма)	320 000
39.	Ревматология	2 года (очная форма)	320 000
40.	Скорая медицинская помощь	2 года (очная форма)	320 000
41.	Терапия	2 года (очная форма)	320 000
42.	Физиотерапия	2 года (очная форма)	320 000
43.	Общая врачебная практика	2 года (очная форма)	320 000
44.	Оториноларингология	2 года (очная форма)	320 000
45.	Травматология и ортопедия	2 года (очная форма)	320 000
46.	Хирургия	2 года (очная форма)	320 000
47.	Урология	2 года (очная форма)	320 000
48.	Эндоскопия	2 года (очная форма)	320 000
49.	Организация здравоохранения и общественное здоровье	2 года (очная форма)	320 000
50.	Стоматология терапевтическая	2 года (очная форма)	320 000
51.	Стоматология хирургическая	2 года (очная форма)	320 000
52.	Стоматология ортопедическая	2 года (очная форма)	320 000
53.	Стоматология детская	2 года (очная форма)	320 000
54.	Ортодонтия	2 года (очная форма)	320 000
55.	Психиатрия	2 года (очная форма)	320 000
56.	Психотерапия	2 года (очная форма)	320 000

Информацию уточнять на сайте cgma.su

КАФЕДРЫ АКАДЕМИИ:

Анестезиологии и реаниматологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Пасечник Игорь Николаевич.

Внутренних болезней и профилактической медицины, зав. кафедрой д.м.н. Масленникова Ольга Михайловна.

Гастроэнтерологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Минушкин Олег Николаевич.

Дерматовенерологии и косметологии, зав. кафедрой д.м.н. Круглова Лариса Сергеевна.

Лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Зубарев Александр Васильевич.

Неврологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор, главный невролог ГМУ УДП РФ Шмырев Владимир Иванович.

Организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского страхования и государственного контроля в сфере здравоохранения, зав. кафедрой д.м.н. Кривонос Ольга Владимировна.

Оториноларингологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Козлов Владимир Сергеевич.

Семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Чорбинская Светлана Алексеевна.

Скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины, зав. кафедрой д.м.н., профессор Бояринцев Валерий Владимирович.

Стоматологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Козлова Марина Владленовна.

Терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Затейщиков Дмитрий Александрович.

Травматологии и ортопедии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Гильфанов Сергей Ильсуверович.

Физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики, зав. кафедрой д.м.н., профессор Гусакова Е.В.

Хирургии с курсом эндоскопии, зав. кафедрой д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии Брехов Евгений Иванович.

Урологии, зав. кафедрой д.м.н., профессор Даренков Сергей Петрович.

КОНТАКТЫ

Отдел аспирантуры и ординатуры

+7 (499) 140-26-21,

+7 (499) 141-04-71,

E-mail: adm@cgma.su.

Отдел дополнительного образования:

+ 7 (499) 140-18-76,

+ 7 (499) 140-29-53,

E-mail: org@cgma.su.

Медицинский аккредитационно-симуляционный центр:

E-mail: simcentr@cgma.su

Планово-экономический отдел:

E-mail: dog@cgma.su

Адрес: г. Москва, м. «Крылатское», ул. Маршала Тимошенко, дом 19, стр. 1А

Официальный сайт ЦГМА - www.cgma.su

E-mail: info@cgma.su, org@cgma.su

