

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 1, 2021 г.

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

Заместитель главного редактора:

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

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

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No 1, 2021

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

Deputy Editor: **Boiarincev V.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)
Баринцов 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)
Козлова М.В., 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. Якушенкова.

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

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)
Свистушкин 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)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушенкова 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 1, 2021

Original article

Ivanov S.I., Stepanova A.I., Alekhin M.N.

- 5** Myocardial work indices of the left ventricle in healthy subjects during exercise stress echocardiography on a treadmill

Samojlov A.S., Kozhokaru A.B., Kljuchnikov M.S., Rylova N.V., Nazarjan S.E., Skachkova O.O., Vakulina E.C., Hakimguzina L.V.

- 15** Diagnostics and monitoring of functional condition of professional top-class athletes with circadian rhythm disturbances

Pustovoi V.I., Kljuchnikov M.S., Nikonov R.V., Vinogradov A.N., Petrova M.S.

- 26** Characteristics of the main indicators of heart rate variability in cyclical and extreme sports athletes

Kurganskaya I.G., Kluchareva S.V., Cherkashina I.V.

- 31** A combined high-intensity laser therapy in the complex treatment of patients with post-acne atrophic scars

Rusetsky Y.Y., Malyavina U.S., Chuchueva N.D., Gorinova U.V., Simonova O.I., Gorbunov S.A.

- 37** Assessment of paranasal sinuses in children with cystic fibrosis and different microbiological states

Pohodenko-Chudakova I.O., Chistyakova G.G.

- 44** Backgrounding of using term "hemomicrocirculation" When describing blood flow in the tooth pulp In healthy state, its changes as a reaction to composite filling materials as well as in the development of pathological processes

Prazdnikov E.N., Baranov G.A., Bakhmetov T.R.

- 51** Ways of preventing troacar hernias after laparoscopic cholecystectomy. A six-year clinical experience

Miroshnichenko Yu.V., Kirsanova A.A., Dolgih S.V., Rodionov E.O., Kostenko N.L.

- 55** Methodology for the selection of medical devices and medicines for rehabilitation activities in military health resort organizations

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1, 2021

Оригинальная статья

Иванов С.И., Степанова А.И., Алёхин М.Н.

- 5** Показатели миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле

Самойлов А.С., Кожокару А.Б., Ключников М.С., Рылова Н.В., Назарян С.Е., Скачкова О.О., Вакулина Е.С., Хакиргузина Л.В.

- 15** Диагностика и мониторинг функционального состояния высококвалифицированных спортсменов при нарушениях циркадных ритмов

Пустовойт В.И., Ключников М.С., Никонов Р.В., Виноградов А.Н., Петрова М.С.

- 26** Характеристика основных показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов циклических и экстремальных видов спорта

Курганская И.Г., Ключарева С.В., Черкашина И.В.

- 31** Комбинированная высокоинтенсивная лазеротерапия атрофических рубцов постакне

Русецкий Ю.Ю., Малявина У.С., Чучуева Н.Д., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Горбунов С.А.

- 37** Оценка состояния околоносовых пазух у детей с муковисцидозом при различном микробиологическом статусе

Походенько-Чудакова И.О., Чистякова Г.Г.

- 44** Обоснование термина «гемомикроциркуляция» при описании кровотока пульпы зуба в норме, его изменений в ответ на использование композиционных пломбирочных материалов и развитие патологического процесса

Праздников Э.Н., Баранов Г.А., Бахметов Т.Р.

- 51** Пути профилактики троакарных грыж после лапароскопической холецистэктомии. 6-летний опыт клиники

Мирошнichenko Ю.В., Кирсанова А.А., Долгих С.В., Родионов Е.О., Костенко Н.Л.

- 55** Методология выбора медицинских изделий и лекарственных средств для проведения реабилитационных мероприятий в военных санаторно-курортных организациях

Ахапкин Р.В.

- 62** Взаимосвязь когнитивных нарушений и социального функционирования у больных с депрессивными расстройствами

Обзорная статья

Самушия М.А., Крыжановский С.М., Шмырев В.И., Беришвили Т.З.

- 72** Нейропсихические расстройства в период COVID-19 пандемии. Клиническая лекция

Пасечник И.Н., Закревский А.И., Талызин П.А., Мазова М.С.

- 82** Саркопения: взгляд анестезиолога-реаниматолога

Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А.

- 90** Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований

Клинические рекомендации

Курганская И.Г., Ключарева С.В., Черкашина И.В.

- 100** Высокоинтенсивная лазеротерапия патологических рубцов кожи: наукометрический анализ доказательных исследований

Клинический случай

Ефременко А.Д., Артеменко А.В., Тимашков Д.А.

- 106** Случай хирургического лечения кисты урахуса у ребенка 6 лет

Степанян М.А., Кондрахов С.В., Назаренко А.Г., Артёменкова Е.Ю., Колычева М.В.

- 110** Тригеминальная невралгия при вертебробазилярной долихоэктазии, микро-вазкулярная декомпрессия корешка тройничного нерва: описание трех случаев и обзор литературы

Крылов С.В., Пасечник И.Н.

- 116** Использование блокады мышцы, выпрямляющей позвоночник при операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: клинический случай

Akhapkin R.V.

- 62** Correlation between cognitive impairments and social functioning in patients with depressive disorders

Review

Samuchia M.A., Kryzhanovskiy S.M., Shmirev V.I., Berishvili T.Z.

- 72** Neuropsychiatric disorders during the COVID-19 pandemic. A clinical lecture

Pasechnik I.N., Zakrevskij A.I., Talyzin P.A., Mazova M.S.

- 82** Sarcopenia: opinion of an anesthesiologist-resuscitator

Basargina M.A., Fisenko A.P., Davydova I.V., Bondar V.A.

- 90** Early diagnostics of bronchopulmonary dysplasia: An actual vector of scientific research

Clinical recommendations

Kurganskaya I.G., Kluchareva S.V., Cherkashina I.V.

- 100** High-intensity laser treatment in pathological skin scarrings: a scientometric analysis of evidence-based studies

Clinical case

Efremenko A.D., Artemenko A.V., Timashkov D.A.

- 106** Case of surgical treatment of urachus cyst in a 6-year-old child

Stepanyan M.A., Kondrakhov S.V., Nazarenko A.G., Artyomenkova E.Yu., Kolycheva M.V.

- 110** Trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar dolichoectasia, trigeminal microvascular decompression: description of three case reports and literature review

Krylov S.V., Pasechnik I.N.

- 116** The erector spine muscle block in the total hip arthroplasty: a case report

Miscellanea

Lastovsky A.G., Timoshilov V.I.

120 Incidence of syphilis and gonococcal infection of the population of the central black-earth region in 2014 – 2019

127 News, Conference

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

Разное

Ластовецкий А.Г., Тимошилов В.И.

120 Заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией населения центрально-черноземного региона в 2014 – 2019 годах

127 Новости. Конференции

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 10.04.2021 г.
Подписано в печать 31.03.2021 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 >

ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ РАБОТЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПРИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ НА ТРЕДМИЛЕ

С.И. Иванов^{1*}, А.И. Степанова¹, М.Н. Алёхин^{1,2}¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

MYOCARDIAL WORK INDICES OF THE LEFT VENTRICLE IN HEALTHY SUBJECTS DURING EXERCISE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY ON A TREADMILL

S.I. Ivanov^{1*}, A.I. Stepanova¹, M.N. Alekhin^{1,2}¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia,²Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

E-mail: 1539ivanov@mail.ru

Аннотация

Целью настоящего исследования являлась оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) с помощью эхокардиографической (ЭхоКГ) методики построения кривых давление - деформация у здоровых лиц при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле, их воспроизводимости и корреляции с другими показателями.

В исследование были включены 40 человек без сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета (средний возраст 52 ± 13 лет), из них 18 мужчин (45%), которым были выполнены стресс-ЭхоКГ с тредмилом по протоколу Bruce. С помощью методики построения кривых давление - деформация до и после нагрузки рассчитывали индекс глобальной работы (GWI), глобальную конструктивную работу (GCW), глобальную потерянную работу (GWW), эффективность глобальной работы (GWE).

Значения GWI в покое составили 2077 ± 311 мм рт. ст.% и после нагрузки значительно увеличились до 2992 ± 512 мм рт. ст.%, ($p < 0.001$). Значения GCW значительно увеличились с 2298 ± 297 до 3582 ± 523 мм рт. ст.%, ($p < 0.001$). GWW в покое была равна $73.5 (48.5 - 101)$ мм рт.ст.%, после нагрузки также значительно возросла до $173 (79 - 264)$ мм рт. ст.%, ($p < 0.001$). GWE существенно не изменилась ($p = 0.11$), в покое составила 96% (94 - 97%), после нагрузки - 94% (93 - 96%). GWI на максимуме нагрузки достоверно коррелировал с массой миокарда ЛЖ ($r = 0.37$, $p = 0.04$). GCW и GWW после нагрузки коррелировали с уровнем нагрузки ($r = 0.43$, $p = 0.02$ и $r = 0.37$, $p = 0.01$ соответственно).

У здоровых лиц при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле показатели индекса миокардиальной работы, конструктивной и потерянной работы ЛЖ в ответ на нагрузку значительно увеличивались. Эффективность миокардиальной работы при этом существенно не изменялась. В исследовании выявлена слабая корреляция показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ с массой миокарда и толерантностью к физической нагрузке и получена их хорошая воспроизводимость на максимуме нагрузки.

Ключевые слова: миокардиальная работа, здоровые лица, стресс-эхокардиография, кривая давление - деформация.

Abstract

The aim of the study was to evaluate parameters of myocardial work in the left ventricle (LV) using echocardiographic (EchoCG) technique for constructing pressure-deformation curves in healthy individuals during stress echocardiography with exercise on a treadmill, their reproducibility and correlation with other parameters.

The study included 40 volunteers without cardiovascular pathology and diabetes mellitus (mean age 52 ± 13 years), including 18 men (45%), who had exercise stress echocardiography on a treadmill by the Bruce protocol. Global myocardial work index (GWI), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW), and global work efficiency (GWE) were calculated using the technique of pressure-strain loops before and after exercise.

GWl values at rest were 2077 ± 311 mm Hg%; after the exercise, they significantly increased to 2992 ± 512 mm Hg%, $p < 0.001$. GCW values significantly increased from 2298 ± 297 mm Hg% to 3582 ± 523 mm Hg%, $p < 0.001$. GWW at rest was $73.5 (48.5 - 101)$ mm Hg%; it also increased to $173 (79 - 264)$ mm Hg% after exercise, $p < 0.001$. GWE did not change significantly ($p = 0.11$); it was 96% (94% - 97%) at rest and after the exercise - 94% (93% - 96%). Peak GWI was significantly correlated with LV mass ($r = 0.37$, $p = 0.04$). GCW and GWW after the exercise correlated with functional capacity ($r = 0.43$, $p = 0.02$ and $r = 0.37$, $p = 0.01$, respectively).

Myocardial work index, constructive work and wasted work increased significantly in response to exercise in healthy subjects during stress echocardiography on a treadmill. Myocardial work efficiency did not change significantly. The trial revealed a weak

correlation of global myocardial work of LV with myocardium mass and exercise tolerance; their good reproducibility was obtained at the maximum load.

Key words: myocardial work, healthy subjects, stress echocardiography, pressure-strain loop.

Ссылка для цитирования: Иванов С.И., Степанова А.И., Алёхин М.Н. Показатели миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 5-14.

В настоящий момент интенсивно изучается новая неинвазивная методика оценки сократительной функции сердца на основе speckle-tracking эхокардиографии (ЭхоКГ) – расчет показателей миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) с помощью построения кривых или так называемых петель давление - деформация [1]. Очевидное преимущество новой методики заключается в учете внутрисердечной гемодинамики при оценке сердечной деятельности: расчет показателей миокардиальной работы включает в себя определение продолжительности фаз сердечного цикла и построение кривой давления в ЛЖ на основе неинвазивного измерения артериального давления (АД) в плечевой артерии. В то же время известно, что деформация миокарда ЛЖ зависит от постнагрузки и может быть снижена при ее увеличенных значениях [2]. По сравнению с традиционными эхокардиографическими показателями и продольной систолической деформацией (ПСД) показатели миокардиальной работы более чувствительны в выявлении пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и при остром коронарном синдроме, а также в прогнозировании положительного ответа на ресинхронизирующую терапию [3-5].

Исследования по оценке показателей миокардиальной работы ЛЖ у здоровых лиц в покое при трансторакальной ЭхоКГ уже были неоднократно представлены [6, 7]. Самое крупное из них к настоящему моменту – исследование NORRE, в котором были установлены границы нормальных значений показателей после обследования 226 человек [8]. Следующим закономерным этапом изучения новых показателей является их оценка у здоровых лиц в условиях увеличенной нагрузки для возможного выявления типичной нормальной реакции в ответ на нее. Эта информация может быть полезна для использования показателей миокардиальной работы ЛЖ в количественной оценке ишемии миокарда [9]. Условия управляемой возрастающей нагрузки легко достигаются при стресс-эхокардиографии. Поэтому аналогично методике-предшественнице – speckle-tracking эхокардиографии [10] – оцен-

ка показателей миокардиальной работы ЛЖ с помощью построения кривых давление - деформация заслуживает изучения у здоровых лиц при стресс-эхокардиографии, чему и посвящена настоящая работа.

Цель данного исследования – оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка с помощью методики построения кривых давление - деформация у здоровых лиц при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле, их внутри- и межисследовательской воспроизводимости и корреляции с другими показателями, в частности, с уровнем нагрузки.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 человек (из них 18 (45%) мужчин) в возрасте от 30 до 73 лет без каких-либо явных признаков сердечно-сосудистой патологии. Клиническая и эхокардиографическая характеристика включенных в исследование здоровых лиц представлена в табл. 1.

Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании. Оценивались данные анамнеза и медицинской документации, проводились клинический и биохимический анализ крови, инструментальные исследования: регистрация и оценка электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография и стресс-эхокардиография с физической нагрузкой на тредмиле. Критериями включения в исследование были отсутствие в анамнезе данных о наличии сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, нормальные значения показателей анализов крови, ЭКГ и ЭхоКГ (синусовый ритм, отсутствие нарушений ритма и проводимости сердца, гипертрофии миокарда, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 55\%$, отсутствие нарушений диастолической функции ЛЖ), отрицательный результат нагрузочной пробы и достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от разности «220-возраст»), технические возможности оценки миокардиальной работы ЛЖ (адекватное качество изображений, акустическая доступность сердца и т.д.).

Трансторакальные 2D ЭхоКГ - исследования были выполнены на аппарате Vivid E95 (General Electric Medical Systems, США) с помощью сек-

Характеристика обследованных здоровых лиц

Показатели	Всего (n = 40)	Мужчины (n = 18)	Женщины (n = 22)	p
Возраст, годы	52 ± 13 (30; 73)	47 ± 12 (30; 61)	56 ± 12 (36; 73)	0.02
Рост, см	169 ± 8 (154; 182)	176 ± 4 (166; 182)	163 ± 6 (154; 175)	<0.001
Вес, кг	78 ± 16 (50; 122)	91 ± 14 (70; 122)	69 ± 9 (50; 89)	<0.001
ППТ, м ²	1.88 ± 0.21 (1.46; 2.38)	2.07 ± 0.15 (1.83; 2.38)	1.74 ± 0.10 (1.46; 1.87)	<0.001
ИМТ, кг/м ²	26.49, 24.14 – 29.88 (19.92; 38.08)	28.57, 25.47 – 31.79 (23.39; 38.08)	25.87, 22.50 – 28.04 (19.92; 37.04)	0.06
КДР, мм	47 ± 4 (37; 58)	51 ± 3 (43; 58)	44 ± 3 (37; 52)	0.01
МЖП, мм	10, 9 – 11 (7; 13)	10, 9 – 11 (7; 13)	10, 9 – 11 (7; 12)	0.31
ЗС, мм	10, 9 – 11 (6; 12)	10, 10 – 11 (8; 12)	10, 9 – 11 (6; 12)	0.45
ММ, г	161.34 ± 37.57 (90.49; 232.25)	190.58 ± 29.29 (137.08; 232.25)	137.58 ± 24.61 (90.49; 175.02)	<0.001
ИММ, г/м ²	84.76 ± 14.21 (51.38; 109.62)	92.27 ± 13.65 (71.43; 109.62)	79.12 ± 12.16 (51.38; 95.97)	0.01
КСО, мл	34 ± 9 (16; 52)	37 ± 9 (18; 52)	33 ± 8 (16; 46)	0.10
КДО, мл	94 ± 22 (54; 140)	103 ± 17 (67; 140)	80 ± 13 (54; 108)	0.02
Е/А	1.51 ± 0.40 (0.70; 2.35)	1.60 ± 0.36 (0.80; 2.27)	1.48 ± 0.38 (0.70; 2.35)	0.37
Е/е'	8, 7 – 9 (5; 14)	7, 6 – 9 (5; 12)	8, 7 – 10 (5; 14)	0.20
Объем ЛП, мл	52 ± 9 (30; 75)	57 ± 9 (38; 75)	50 ± 9 (30; 68)	0.09
Уровень нагрузки, МЕ	8.13 ± 2.44 (4.6; 13.5)	9.64 ± 2.02 (7; 13.5)	6.87 ± 2.03 (4.6; 10)	<0.001
Продолжительность нагрузки, мин	7.1, 5.3 – 9.1 (2; 10.4)	9.1, 7.1 – 9.3 (5.3; 10.4)	5.36, 4 – 7.1 (2; 9.4)	<0.001

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, ЗС – толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы, ММ – масса миокарда ЛЖ, ИММ – индекс массы миокарда ЛЖ, КСО – конечно-систолический объем ЛЖ, КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ, Е/А – соотношение пиков раннего диастолического наполнения ЛЖ к систоле предсердий при доплеровском исследовании трансмитрального кровотока, Е/е' – отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения септальной части митрального кольца, ЛП – левое предсердие. Жирным шрифтом выделены показатели со статистически значимыми различиями между полами.

торного фазированного датчика M5S с частотой 3.5 МГц. Проводились измерения конечно-диастолического размера (КДР), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗС) в конце диастолы, массы (ММ) и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, объемов ЛЖ (конечно-систолического и конечно-диастолического) и левого предсердия (ЛП), показателей систолической и диастолической функции ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле: $ММ = 0.8 \times (1.04 \times [(КДР + МЖП + ЗС)^3 - КДР^3]) + 0.6$. Индекс массы миокарда рассчитывали как отношение ММ/ППТ. Оценивали соотношение пиков раннего диастолического наполнения ЛЖ к систоле предсердий при доплеровском исследовании трансмитрального кровотока

(Е/А) и отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения септальной части митрального кольца (Е/е'). Фракция выброса ЛЖ оценивалась модифицированным методом Симпсона в четырех- и двухкамерных верхушечных позициях.

Стресс-эхокардиография выполнялась в соответствии с общепризнанными правилами ее проведения с дозированной физической нагрузкой по протоколу Bruce на тредмиле GE Healthcare Series 2100 с регистрацией ЭКГ и ЧСС в покое и во время нагрузки, артериальное давление измерялось вручную сфигмоманометром в плечевой артерии [11]. Использовали двухэтапный протокол стресс-ЭхоКГ с регистрацией данных в исхо-

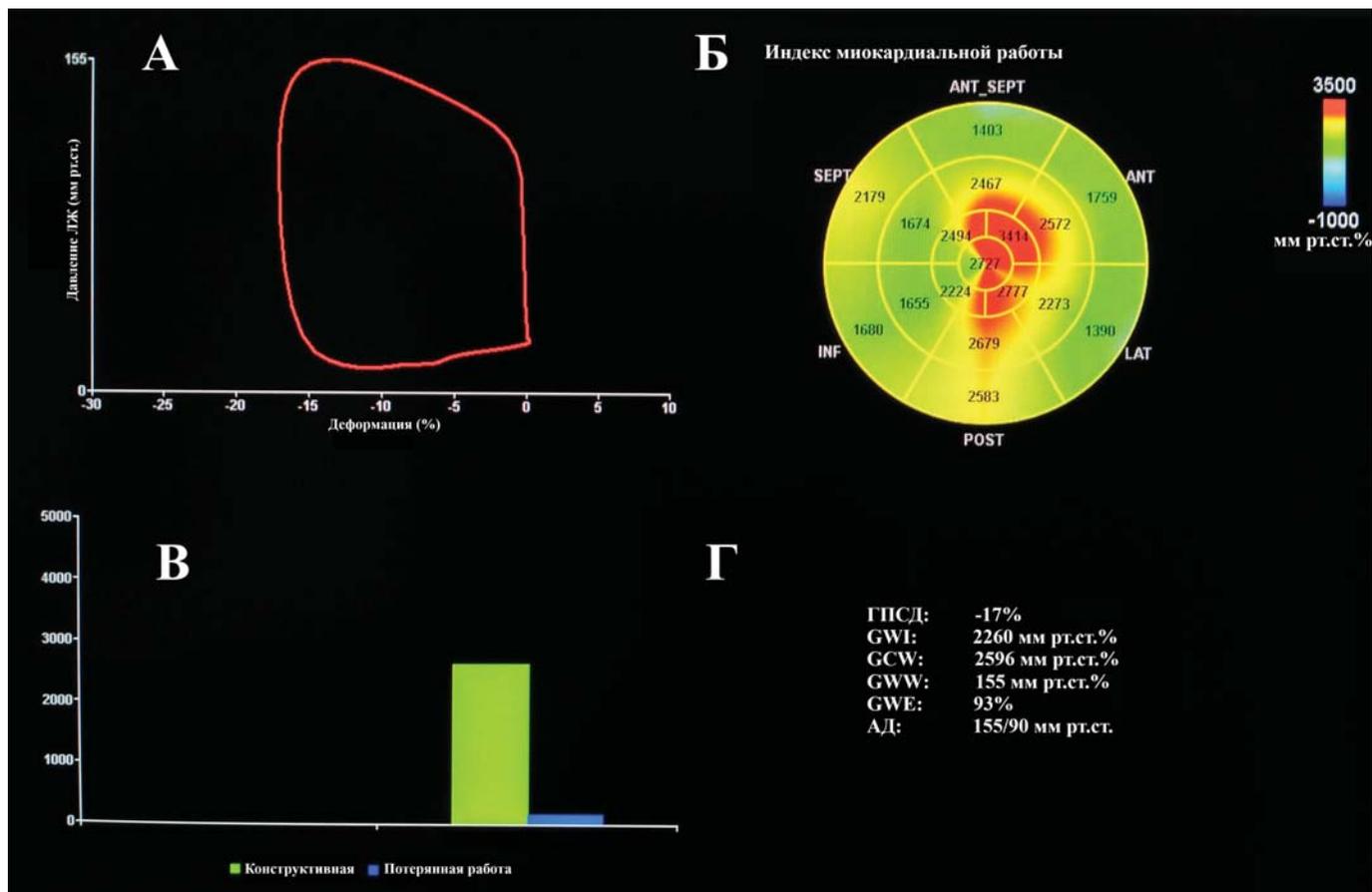


Рис. Пример оценки показателей миокардиальной работы ЛЖ у здорового человека на максимуме нагрузки при стресс-эхокардиографии. **А** - кривая в виде петли, демонстрирующая соотношение между давлением в ЛЖ и продольной деформацией во время сердечного цикла. **Б** - диаграмма бычьего глаза со значениями индекса миокардиальной работы каждого сегмента ЛЖ. Зеленым выделены сегменты с условно нормальными значениями, желтым и красным – с повышенными значениями, голубым и синим – со сниженными. **В** - столбчатая диаграмма, показывающая соотношение глобальных конструктивной и потерянной работ для данного обследованного. **Г** - значения ГПСД, показателей миокардиальной работы ЛЖ и АД.

дном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле. После прекращения нагрузки использовали длительную регистрацию цифровых данных эхокардиографического исследования с последующим выбором наиболее качественных клипов с частотой кадров не менее 50 в секунду. При этом регистрировали пять позиций: из верхушечного доступа длинную ось ЛЖ, позиции на 4 и 2 камеры, из парастернального доступа длинную ось левого желудочка и короткую ось на уровне папиллярных мышц ЛЖ. Наряду с визуальной оценкой сократимости левого желудочка при ЭхоКГ - исследовании в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле для расчета показателей миокардиальной работы ЛЖ оценивали продольную систолическую деформацию с помощью методики speckle-tracking ЭхоКГ с применением алгоритма программного обеспечения Automated Functional Imaging (AFI), определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсно - волнового доплера или визуально из трехкамерной верхушечной пози-

ции. С помощью методики построения кривых давление - деформация, входящей в программный пакет EchoPAC (GE Healthcare, США, версия 202), оффлайн рассчитывали показатели глобальной и регионарной миокардиальной работы ЛЖ (см. рис.):

1. Индекс миокардиальной работы (регионарной – WI, глобальной – GWI) – вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление - деформация (измеряется в мм рт. ст.%).

2. Конструктивная миокардиальная работа (регионарная – CW, глобальная – GCW) – выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт. ст.%). Конструктивная работа отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления.

3. Потерянная миокардиальная работа (регионарная – WW, глобальная – GWW) – выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт.

ст.%). Отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления.

4. Эффективность миокардиальной работы (регионарной – WE, глобальной – GWE) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ($CW/[CW + WW]$) (измеряется в %) [2].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вид распределения выборок оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, в случае ненормального распределения показателей – в виде медианы, 25 и 75 перцентиля, также для всех показателей указаны минимальные и максимальные значения. При сравнении групп и оценке корреляции при нормальном распределении применялся парный *t*-тест Стьюдента, при ненормальном – тест Манна - Уитни. Проводился корреляционный анализ с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Различия признавались достоверными при уровне значимости $p < 0.05$. Для оценки межисследовательской воспроизводимости показателей миокардиальной работы ЛЖ анализ проводился двумя независимыми исследователями у 10 случайно выбранных участников на серошкальных изображениях одного и того же сердечного цикла. Для определения вну-

триисследовательской воспроизводимости анализ был проведен одним исследователем с разницей в 4 нед. Воспроизводимость оценивалась по методу Бланда-Альтмана с определением коэффициента вариации (CV) как отношения стандартного отклонения (SD) разности каждой пары измерений к средней величине этих двух измерений. Вариабельность выборки считалась слабой при CV < 10%, средней при CV в диапазоне от 10 до 20%, сильной – при CV > 20%.

Результаты исследования

В табл. 2 представлены данные стресс-ЭхоКГ и результаты оценки показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ в покое и сразу после прекращения нагрузки, а также динамика их изменения (Δ) в ответ на нагрузку.

Как представлено в табл. 2, в ответ на нагрузку статистически значимо ($p < 0.001$) возросли следующие показатели миокардиальной работы ЛЖ: GWI – на 38%, GCW – на 58%, GWW – на 223%. Одновременно с этим GWE достоверно снижалась на 2% ($p = 0.11$). Следует отметить, что у 10 (25%) участников исследования наблюдалось повышение АД на максимуме нагрузки > 180/100 мм рт. ст., что расценивалось как гипертоническая реакция АД на нагрузку, хотя у них не было выявлено данных о наличии артериальной гипертензии в анамнезе.

Результаты оценки ПСД и показателей миокардиальной работы различных отделов ЛЖ в

Таблица 2

Данные стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле у здоровых лиц ($n = 40$)

Показатели	В покое	На максимуме нагрузки	Δ (%)
САД, мм рт. ст.	120, 115 – 130 (100; 150)	180, 165 – 195 (140; 230)	+46%, +36% – +50%
ДАД, мм рт. ст.	80, 70 – 80 (60; 85)	80, 80 – 90 (60; 105)	+13%, 0% – +18%
ЧСС, уд. в мин	67, 61 – 76 (46; 108)	146, 136 – 153 (103; 187)	+119%, +75% – +140%
ФВ, %	62, 58.5 – 65.5 (55; 79)	68, 64 – 75 (57; 81)	+10%, 0% – +20%
ГПСД, %	-21.5, -19.7 – -23.3 (-16.7; -26.6)	-22.8, -20.9 – -24.6 (-16.9; -27.5)	+6%, 0% – +13%
GWI, мм рт. ст.%	2077 ± 311 (1382; 2875)	2992 ± 512 (1902; 4016)	+38%, +25% – +64%
GCW, мм рт. ст.%	2298 ± 297 (1559; 3097)	3582 ± 523 (2463; 4943)	+58%, +40% – +75%
GWW, мм рт. ст.%	73.5, 48.5 – 101 (10; 340)	173, 79 – 264 (48; 543)	+223%, +64% – +399%
GWE, %	96, 94 – 97 (89; 99)	94, 93 – 96 (86; 98)	-2%, -4% – +1%

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений в момент проведения ЭхоКГ, ФВ – фракция выброса ЛЖ, ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация, GWI – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальная потерянная работа, GWE – эффективность глобальной работы. Жирным шрифтом выделены показатели со статистически значимыми различиями между значениями в покое и на максимуме нагрузки ($p \leq 0.001$).

Показатели миокардиальной работы различных отделов ЛЖ в покое и на максимуме нагрузки и динамика их изменения (Δ) в ответ на нагрузку у здоровых лиц

Показатели	Базальные сегменты			Средние сегменты			Верхушечные сегменты		
	в покое	на максимуме нагрузки	Δ (%)	в покое	на максимуме нагрузки	Δ (%)	в покое	на максимуме нагрузки	Δ (%)
ПСД, %	-17.67, -15.33 – -19.17	-18.11, -15.83 – -20.30	+1.3%, -6.9% – +9.2%	-20.67, -18.83 – -22.33*	-21.75, -19.56 – -23.80*	+4.8%, -3.0% – +12.4%	-24.83, -22.67 – -28.83**	-28.83, -25.17 – -32.23**	+10.2%, +0.5% – +19.8%
WI, мм рт. ст. %	1702 ± 460	2434 ± 449	+45.3% ± 40.2%	1944 ± 474*	2919 ± 492*	+48.1% ± 31.4%	2393 ± 689**	3628 ± 826**	+53.3% ± 50.3%
CW, мм рт. ст. %	1805 ± 471	2711 ± 432	+51.3% ± 35.7%	2136 ± 483*	3401 ± 463*	+56.0% ± 21.8%	2741 ± 737**	4639 ± 878**	+67.7% ± 36.4%
WW, мм рт. ст. %	107.50, 50.67 – 135.83	167.00, 85.17 – 250.67	+116.0%, -11.8% – +230.6%	45.00, 30.17 – 73.67*	132.83, 60.33 – 280.67	+227.6%, +37.7% – +533.3%	38.17, 23.33 – 69.17	204.17, 98.33 – 427.00**	+417.6%, +15.7% – +1305.1%
WE, %	94.0, 91.5 – 95.3	93.3, 89.3 – 95.2	-1.7%, -5.8% – +2.6%	97.3, 95.3 – 98.2*	95.0, 93.2 – 97.5*	-1.3%, -4.2% – +0.3%	98.2, 96.7 – 98.5	95.3, 90.3 – 97.2	-2.7%, -7.2% – +0.3%

Примечание: ПСД – продольная систолическая деформация, WI – индекс миокардиальной работы, CW – конструктивная работа, WW – потерянная работа, WE – эффективность миокардиальной работы. Жирным шрифтом выделены показатели со статистически значимыми различиями между значениями в покое и на максимуме нагрузки ($p < 0.001$). * – получены статистически достоверные различия между значениями базальных и средних сегментов, ** – получены статистически достоверные различия между значениями средних и верхушечных сегментов.

Таблица 4

Корреляция показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ на максимуме нагрузки и их изменения (Δ) в ответ на нагрузку с другими показателями у здоровых лиц

Показатели	GWl	GCW	GWW	GWE	ΔGWl	ΔGCW	ΔGWW
Пол	-0.45, p = 0.01	-0.50, p = 0.005	-0.09, p = 0.63	-0.13, p = 0.49	-0.50, p = 0.007	-0.67, p < 0.001	0.04, p = 0.85
Возраст	0.05, p = 0.79	-0.13, p = 0.51	-0.18, p = 0.35	0.25, p = 0.18	0.36, p = 0.06	0.27, p = 0.16	-0.18, p = 0.38
Рост	0.28, p = 0.13	0.38, p = 0.03	0.24, p = 0.21	-0.09, p = 0.63	0.22, p = 0.26	0.37, p = 0.05	0.34, p = 0.08
Вес	0.40, p = 0.03	0.37, p = 0.04	-0.09, p = 0.63	0.26, p = 0.18	0.28, p = 0.15	0.41, p = 0.03	-0.11, p = 0.56
ППТ	0.39, p = 0.03	0.40, p = 0.03	0.01, p = 0.94	0.16, p = 0.41	0.29, p = 0.13	0.45, p = 0.01	0.01, p = 0.97
ИМТ	0.12, p = 0.21	0.11, p = 0.18	-0.07, p = 0.61	0.06, p = 0.27	0.20, p = 0.30	0.26, p = 0.17	-0.32, p = 0.10
ММ	0.37, p = 0.04	0.30, p = 0.11	0.04, p = 0.85	0.13, p = 0.49	0.39, p = 0.04	0.51, p = 0.006	-0.07, p = 0.73
ИММ	0.28, p = 0.12	0.18, p = 0.33	-0.22, p = 0.21	0.31, p = 0.07	0.33, p = 0.09	0.42, p = 0.02	-0.09, p = 0.64
САД на максимуме нагрузки	0.63, p < 0.001	0.59, p = 0.001	0.03, p = 0.87	0.15, p = 0.43			
ΔСАД					0.69, p < 0.001	0.68, p < 0.001	0.10, p = 0.59
ΔЧСС					0.40, p = 0.03	0.49, p = 0.009	-0.15, p = 0.43
ФВ на максимуме нагрузки	0.23, p = 0.22	0.08, p = 0.66	-0.25, p = 0.19	0.31, p = 0.10			
ΔФВ					0.34, p = 0.08	0.32, p = 0.09	-0.26, p = 0.17
ГПСД на максимуме нагрузки	-0.53, p = 0.003	-0.60, p = 0.001	0.15, p = 0.42	-0.47, p = 0.01			
ΔГПСД					0.64, p < 0.001	0.72, p < 0.001	-0.06, p = 0.76
Уровень нагрузки	0.31, p = 0.09	0.43, p = 0.02	0.37, p = 0.01	-0.24, p = 0.07	-0.10, p = 0.59	0.10, p = 0.60	0.24, p = 0.21
Продолжительность нагрузки	-0.02, p = 0.90	0.30, p = 0.12	0.42, p = 0.02	-0.25, p = 0.19	0.02, p = 0.90	0.19, p = 0.33	0.20, p = 0.29

Примечание: GWl – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальная потерянная работа, GWE – эффективность глобальной работы, ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление в момент проведения ЭхоКГ, ЧСС – частота сердечных сокращений в момент проведения ЭхоКГ, ММ – масса миокарда ЛЖ, ИММ – индекс массы миокарда ЛЖ, ФВ – фракция выброса ЛЖ, ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация. Жирным шрифтом выделены корреляция между показателями со статистически значимыми различиями.

Внутри- и межисследовательская воспроизводимость

Показатели	Первый исследователь	Внутриисследовательская воспроизводимость			Межисследовательская воспроизводимость		
		Первый исследователь через 4 нед	Bias ± SD	CV, %	Второй исследователь	Bias ± SD	CV, %
GWl, мм рт. ст. %	2877 ± 683	2809 ± 622	203.9 ± 123.7	4.4	3047 ± 834	382.4 ± 350.1	11.8
GCW, мм рт. ст. %	3529 ± 701	3452 ± 643	187.8 ± 152.7	4.4	3804 ± 810	330.4 ± 247.2	6.7
GWW, мм рт. ст. %	162, 83 – 267	157.5, 104 – 230	25.6 ± 17.1	10.6	241, 84 – 394	93.7 ± 72.3	35.8
GWE, %	94.5, 90 – 96	94.5, 91 – 96	1.2 ± 1.4	1.5	94, 89 – 97	3.1 ± 2.1	2.3
ГПСД, %	-22.3, -19.1 – -23.8	-21.8, -18.9 – -22.9	1.05 ± 0.55	2.5	-21.5, -21 – -25	2.20 ± 1.44	6.5

Примечание: GWl – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальная потерянная работа, GWE – эффективность глобальной работы, ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация, Bias ± SD – среднее значение разности двух исследований ± стандартное отклонение, CV – коэффициент вариации.

покое и на максимуме нагрузки у здоровых лиц, а также динамика их изменения (Δ) представлены в табл. 3.

Корреляция показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ на максимуме нагрузки и их значимого изменения (Δ) в ответ на нагрузку с другими показателями представлена в табл. 4.

Внутри- и межисследовательская воспроизводимость глобальной ПСД и показателей миокардиальной работы ЛЖ на максимуме нагрузки представлена в табл. 5.

Обсуждение

В нашем исследовании при оценке глобальной деформации и показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ с помощью методики построения кривых давление - деформация у здоровых лиц при стресс-эхокардиографии были получены следующие результаты: глобальная ПСД значительно возрастала на 6% (0 – 13%), GWl при нагрузке значительно увеличивался на 38% (25 – 64%), GCW и GWW увеличивались в ответ на нагрузку на 58% (40 – 75%) и 223% (64 – 399%) соответственно (для всех $p < 0.001$), а GWE недостоверно снижалась на 2% (-4 – +1%) ($p = 0.11$). По сути GWE в ответ на нагрузку существенно не изменялась. Результаты нашей работы практически совпадают с данными других исследований, в которых проводилась оценка показателей деформации и миокардиальной работы ЛЖ в относительно небольших выборках условно здоровых лиц при стресс-ЭхоКГ [9, 12, 13]. Авторы также наблюдали статистически значимое увеличение индекса глобальной работы, конструктивной и потерянной работ в ответ на нагрузку и отсутствие изменения эффективности глобальной работы. К примеру, в первом исследовании по оценке в полном объеме расчета показателей миокардиальной работы ЛЖ при стресс-эхокардиографии

с физической нагрузкой, выступавшем в качестве предварительного доклада по данной теме [13], были обследованы 96 здоровых лиц (средний возраст 53 ± 17 лет, 61 (64%) мужчин) и получены сходные с нашими результаты – глобальная ПСД значительно возрастала в ответ на нагрузку с -21 ± 3 до $-23 \pm 4\%$, GWl с 2176 ± 445 до 2834 ± 823 мм рт. ст. %, GCW с 2482 [интерквартильный интервал IQR 680] до 3546 [IQR 1235] мм рт. ст. %, GWW с 67 [IQR 51] до 158 [IQR 162] мм рт. ст. % (для всех $p < 0.001$).

При оценке различных отделов ЛЖ в покое по нашим данным значения ПСД, индекса миокардиальной работы, конструктивной работы и эффективности работы достоверно возрастали от основания к верхушке сердца, а значения потерянной работы, наоборот, снижались. Аналогичные закономерности были обнаружены в отношении значений ПСД, WI и CW и на максимуме нагрузки, хотя для WW и WE эта закономерность не прослеживалась. Все описанные выше закономерности для показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ наблюдались и при анализе характера изменений значений показателей регионарной работы в ответ на нагрузку – статистически значимое увеличение WI, CW, WW и отсутствие достоверного изменения WE. Хотя при нагрузке отмечалось значимое снижение WE верхушечных сегментов, что связано скорее всего с более выраженным и непропорциональным увеличением CW и WW этих сегментов. A. Borrie и соавт. также отметили закономерную динамику достоверного роста индекса работы от основания к верхушке – для базальных сегментов на $49 \pm 57\%$, для средних на $54 \pm 45\%$, верхушечных на $69 \pm 47\%$ (для всех $p < 0.001$), и отсутствие значимых изменений сегментарной WE [9].

Индекс глобальной миокардиальной работы на максимуме нагрузки достоверно коррели-

рвал с полом участников, весом, ППТ и массой миокарда ЛЖ (см. табл. 4); глобальная конструктивная работа – с полом, ростом, весом, ППТ и уровнем пройденной нагрузки. Глобальная потерянная работа значимо коррелировала только с уровнем и продолжительностью нагрузки. Была выявлена закономерная достоверная корреляция показателей с систолическим АД (GWI: $r = 0.63$, $p < 0.001$, GCW: $r = 0.59$, $p = 0.001$) и ГПСД (GWI: $r = -0.53$, $p = 0.003$, GCW: $r = -0.60$, $p = 0.001$, GWE: $r = -0.47$, $p = 0.01$). Также следует отметить выявленную корреляцию изменений показателей миокардиальной работы ЛЖ в ответ на нагрузку с изменениями САД (Δ GWI: $r = 0.69$, $p < 0.001$, Δ GCW: $r = 0.68$, $p < 0.001$), глобальной ПСД (Δ GWI: $r = 0.64$, $p < 0.001$, Δ GCW: $r = 0.72$, $p < 0.001$) и массой миокарда ЛЖ (Δ GWI: $r = 0.39$, $p = 0.04$, Δ GCW: $r = 0.51$, $p = 0.006$). Наличие достоверной слабой корреляции показателей миокардиальной работы ЛЖ с полом, возрастом, антропометрическими и традиционными ЭхоКГ-показателями у здоровых лиц было продемонстрировано в исследовании NORRE при оценке миокардиальной работы в покое [8, 14], хотя в нашем исследовании данной корреляции не наблюдалось [7]. На основании полученных данных можно предположить, что показатели миокардиальной работы ЛЖ на максимуме нагрузки показывают более выраженную связь с традиционными ЭхоКГ показателями, чем при оценке в покое. A. Vogt и соавт. также пришли к выводу об отсутствии влияния возраста и продолжительности нагрузки на прирост WI ($r = 0.06$, $p = 0.69$ и $r = 0.26$, $p = 0.15$ соответственно), но отметили, что это увеличение связано больше с ростом АД ($r = 0.67$, $p < 0.001$), чем ПСД ($r = 0.31$, $p < 0.01$) [9]. Как и в нашем исследовании, A. Halabi и соавт. наблюдали корреляцию миокардиальной работы с толерантностью к физической нагрузке, но в отличие от нас ими была выявлена корреляция уровня нагрузки с пиковым GWI ($r = -0.32$, $p = 0.002$) [13].

В исследовании проводился анализ воспроизводимости значений глобальной деформации миокарда ЛЖ и показателей глобальной миокардиальной работы на максимуме нагрузки. Для ГПСД, GCW и GWE коэффициент вариации не превышал 10%, что характерно для хорошо воспроизводимых показателей. Однако при сравнении значений GWW была выявлена средняя вариабельность при оценке внутриисследовательской воспроизводимости и сильная при оценке межисследовательской воспроизводимости (значения коэффициента вариации составили 10.6 и 35.8% соответственно). Это может быть объясне-

но большим разбросом значений данного показателя. При оценке воспроизводимости показателей, полученных при ЭхоКГ у здоровых лиц в покое, были получены аналогичные результаты [7]. A. Vogt и соавт. в своем исследовании продемонстрировали хорошую внутри- и межисследовательскую воспроизводимость индекса миокардиальной работы при нагрузке (внутриклассовые коэффициенты корреляции составили 0.93 и 0.75 соответственно, $p < 0.001$) [9].

Выше мы отмечали, что у некоторых участников исследования наблюдалась гипертоническая реакция АД на нагрузку. В нашем исследовании мы не ставили задачу охарактеризовать результаты оценки показателей миокардиальной работы ЛЖ при стресс-ЭхоКГ у здоровых лиц в зависимости от типа реакции. Однако с этой задачей справились M.J. Mansour и соавт., разделив в своей работе 81 пациента без структурно-функциональных нарушений сердца (средний возраст 51 ± 11 лет, 65 (80%) мужчин) на группы по реакции АД на нагрузку – по пиковому САД ≤ 180 (45 человек) и > 180 мм рт. ст. (36 участников) [15]. Между группами не было выявлено достоверного различия значений стандартных ЭхоКГ параметров и показателей деформации и миокардиальной работы в покое, пиковых показателей глобальной ПСД и GWE ($p > 0.05$). У всех пациентов в ответ на нагрузку значимо увеличивались GWI с 1832 ± 267 до 2402 ± 415 мм рт. ст.%, GCW с 2097 ± 321 до 3047 ± 520 мм рт. ст.%, GWW с 49 ± 35 до 120 ± 90 мм рт. ст.%, значения GWE снижались недостоверно, причем в группе с пиковым САД > 180 мм рт. ст. более выраженно (с 96 ± 2.5 до $94 \pm 2.9\%$, $p = 0.59$), однако авторы сделали вывод о неизменности GWE за счет компенсации роста GWW увеличением GCW. M.J. Mansour и соавт. эмпирически выделили пациентов с пиковой GWW > 96.5 мм рт. ст.% и отметили, что у этих пациентов больше значения пикового САД (180 ± 21 мм рт. ст. vs. 168 ± 17 мм рт. ст., $p = 0.003$) и меньше пиковой глобальной ПСД ($-21.8 \pm 2.13\%$ vs. $-23.18 \pm 2.93\%$, $p = 0.03$), также после проведения мониторинга АД в группе с пиковым САД > 180 мм рт. ст. было установлено, что пиковая GWW > 96.5 мм рт. ст.% является достоверным предиктором неконтролируемой скрытой гипертонии. Также авторами была оценена роль верхушечных сегментов ЛЖ, которые вносят значительный вклад в прирост миокардиальной работы при нагрузке – доля работы верхушки от общей возрастала с $33 \pm 3\%$ в покое до $37 \pm 3\%$ ($p < 0.0001$). В нашем исследовании значения пиковой GWW > 96.5 мм рт. ст.% наблюдались у большинства участников, что, со-

гласно представленным результатам, может говорить о недиагностированной скрытой гипертензии (суточное мониторирование АД участникам исследования не проводилось) или объясняться особенностями выборки, хотя по данным самих исследователей такие значения GWW наблюдались у 35% членов группы с нормотонической реакцией АД. В любом случае данные М.И. Mansour и соавт. требуют подтверждения в дальнейших крупных исследованиях.

Главным ограничением нашего исследования является небольшая выборка, в связи с чем нами не проводилось распределения обследованных лиц по полу и возрастным группам. В нашем исследовании мужчины были статистически значимо моложе, имели больше рост и вес, соответственно, площадь поверхности тела, также были достоверно выше КДО и КДР, масса и индекс массы миокарда ЛЖ. Мужчины, как правило, показывали больше уровень и продолжительность нагрузки. Поэтому, возможно, выявленные значимые корреляции показателей миокардиальной работы на максимуме нагрузки с антропометрическими показателями, массой миокарда ЛЖ и толерантностью к нагрузке объясняются половым диморфизмом.

Оценка показателей миокардиальной работы ЛЖ при стресс-эхокардиографии может быть затруднена при получении некачественных изображений сразу после выполнения пациентом нагрузки, при значительном различии ЧСС в зарегистрированных клипах. Большая вариативность значений этих показателей в покое и еще большая при нагрузке препятствует установлению привычных границ их нормальных значений, которые позволят отличить условную «норму» от патологии. Неоднозначно также определение нормальной ответной реакции показателей на увеличивающуюся нагрузку и силы этой реакции – например, при оценке показателей миокардиальной работы в ходе данного исследования мы неоднократно наблюдали выраженное снижение GWE при нагрузке у абсолютно здоровых молодых людей. Хотя в итоге это снижение и не достигло статистической значимости при анализе всех участников, оно не укладывалось в результаты всех вышеприведенных работ.

Многочисленные публикации свидетельствуют об активном поиске возможных точек практического применения новой методики [16]. Оценка показателей миокардиальной работы ЛЖ при стресс-эхокардиографии может дать дополнительную информацию о функциональном состоянии обследуемого, сократительном резерве сердца и потенциально может быть востребована

при раннем выявлении систолической дисфункции ЛЖ.

Выводы

У здоровых лиц при оценке показателей глобальной и регионарной миокардиальной работы ЛЖ при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле значения индекса миокардиальной работы, конструктивной и потерянной работы ЛЖ в ответ на нагрузку значимо увеличивались, в то время как эффективность работы существенно не изменялась.

Выявлена слабая корреляция показателей глобальной миокардиальной работы ЛЖ на максимуме нагрузки с массой миокарда и толерантностью к физической нагрузке.

Получена хорошая внутри- и межисследовательская воспроизводимость значений глобальной конструктивной работы и эффективности глобальной миокардиальной работы на максимуме нагрузки.

Литература

1. Russell K. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work // *European heart journal*. – 2012. – V. 33. – №. 6. – P. 724-733. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016.
2. Chan J. et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2019. – V. 20. – №. 1. – P. 31-39. doi: 10.1093/ehjci/jev131.
3. Edwards N. F. A. et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – V. 32. – №. 8. – P. 947-957. doi: 10.1016/j.echo.2019.02.014.
4. Boe E. et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2015. – V. 16. – №. 11. – P. 1247-1255. doi: 10.1093/ehjci/jev078.
5. Galli E. et al. Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2018. – V. 31. – №. 2. – P. 220-230. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.009.
6. Galli E. et al. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study // *Echocardiography*. – 2019. – V. 36. – №. 10. – P. 1814-1824. doi: 10.1111/echo.14494.
7. Алёхин М. Н., Иванов С. И., Степанова А. И. Неинвазивная оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при эхокардиографии // *Медицинский алфавит*. – 2020. – Т. 1. – №. 14. – С. 45-52. [Alekhin M.N., Ivanov S.I., Stepanova A.I. Non-invasive assessment of left ventricular myocardial work in healthy subjects with Echocardiography // *Meditsinskiy alfavit (Medical alphabet)*. – 2020. – V. 1. – №. 14. – P. 45-52. In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2020-14-45-52.
8. Manganaro R. et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the

EACVI NORRE study // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2019. – V. 20. – №. 5. – P. 582-590. doi: 10.1093/ehjci/jez188.

9. Borrie A. et al. Noninvasive Myocardial Work Index: Characterizing the Normal and Ischemic Response to Exercise // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – V. 33. – №. 10. – P. 1191-1200. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.003.

10. Leitman M. et al. Speckle tracking imaging in normal stress echocardiography // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2017. – V. 36. – №. 4. – P. 717-724. doi: 10.7863/ultra.16.04010.

11. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии // М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – С. 326. [Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moscow: MEDpress-inform. – 2007. – P. 326. In Russian].

12. Clemmensen T. S. et al. Left Ventricular Pressure-Strain-Derived Myocardial Work at Rest and during Exercise in Patients with Cardiac Amyloidosis // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – V. 33. – №. 5. – P. 573-582. doi: 10.1016/j.echo.2019.11.018.

13. Halabi A., Wright L., Marwick T. H. Measurement of Global Myocardial Work with Exercise Testing // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – V. 33. – №. 5. – P. 631-632. doi: 10.1016/j.echo.2020.01.021.

14. Manganaro R. et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2020. – V. 21. – №. 5. – P. 533-541. doi: 10.1093/ehjci/jez203.

15. Mansour M. J. et al. Value of myocardial work for assessment of myocardial adaptation to increased afterload in patients with high blood pressure at peak exercise // *The international journal of cardiovascular imaging*. – 2020. – V. 36. – №. 9. – P. 1647-1656. doi: 10.1007/s10554-020-01867-9.

16. Chan J. et al. Myocardial work: a new type of strain imaging? // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – V. 33. – №. 10. – P. 1209-1211. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.004.

ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

А.С. Самойлов¹, А.Б. Кожокару*^{1,2}, М.С.Ключников¹, Н.В. Рылова¹,
С.Е. Назарян¹, О.О. Скачкова¹, Е.С. Вакулина¹, Л.В. Хакимгузина¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна», Москва,

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

DIAGNOSTICS AND MONITORING OF FUNCTIONAL CONDITION OF PROFESSIONAL TOP-CLASS ATHLETES WITH CIRCADIAN RHYTHM DISTURBANCES

A.S. Samojlov¹, A.B. Kozhokaru*^{1,2}, M.S.Kljuchnikov¹, N.V. Rylova¹,
S.E. Nazarjan¹, O.O. Skachkova¹, E.C. Vakulina¹, L.V. Hakimguzina¹

¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia,

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

*E-mail: angela.neural@gmail.com

Аннотация

В настоящее время широко изучаются нарушения сна у высокопрофессиональных спортсменов. В связи с чем, целью данного обзора литературы явилось обобщение имеющихся литературных данных о распространенности, клинических особенностях и диагностических критериях нарушений циркадных ритмов у спортсменов. **Методы:** поиск опубликованных данных проводился в электронных базах Medline (Pubmed), Scopus, Web of Science и eLibrary. **Результаты:** проанализированы механизм сна и циркадианный ритм, нарушение циркадианного ритма, хронобиология нарушений циркадных ритмов с применением лабораторных технологий у спортсменов, инструментальная диагностика нарушений циркадного ритма, мониторинг нарушений циркадного ритма и вариабельности сердечного ритма, а также оценка нарушений циркадных ритмов у спортсменов с помощью анкет-опросников. **Выводы:** измерение фаз циркадной системы и соблюдение правильных сроков проведения вмешательств в реальной жизни у профессиональных спортсменов затруднено. Для выявления имеющихся нарушений циркадных ритмов у спортсменов и понимания тактики последующей коррекции требуется проведение дальнейших исследований с целью оптимизации диагностических и лечебных мероприятий, а также улучшения профессиональных результатов спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, профессиональный спорт, нарушение циркадного ритма, нарушение сна, десинхроз.

Abstract

Currently, there is a wide scientific interest to sleep disturbances in highly qualified athlete. **Purpose.** To summarize published data on the prevalence, clinical features and diagnostic criteria of circadian rhythm disturbances in professional athletes. **Methods:** The literature search was made in electronic databases Medline (Pubmed), Scopus, Web of Science and eLibrary. **Results:** The researchers have analyzed sleep mechanisms and the circadian rhythm, its disorders, chronobiology of circadian rhythm disorders in athletes using laboratory technologies; instrumental diagnostics of circadian rhythm disorders, their monitoring and heart rate variability. The assessment of circadian rhythm disturbances in athletes was also made using questionnaires. **Conclusion:** To measure circadian system phases and to follow time requirements in real-life conditions in professional athletes is a challenging task. Further researches are needed to elucidate the most common circadian rhythm disturbances in athletes, to understand the tactics for further correction strategies so as to optimize diagnostic and care directions aiming to improve athletes' professional functioning.

Key words: athletes, top-class sports, disturbances of the circadian rhythms, insomnia, desynchronization.

Ссылка для цитирования: Самойлов А.С., Кожокару А.Б., Ключников М.С., Рылова Н.В., Назарян С.Е., Скачкова О.О., Вакулина Е.С., Хакимгузина Л.В. Диагностика и мониторинг функционального состояния высококвалифицированных спортсменов при нарушениях циркадных ритмов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 15-25.

Сон – особое, генетически детерминированное состояние организма человека и других теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой циклов, фаз и стадий [1, 2].

У людей сон можно охарактеризовать на основе двух соответствующих фаз: 1) быстрого сна, БДГ-фаза (от БДГ — «быстрые движения глаз» или фаза парадоксального сна) (REM-

фаза, от англ. REM — rapid eye movement) и медленного сна или сна с медленным движением глаз (NREM-фаза, от англ. NREM - non rapid eye movement) [3].

NREM-сон был разделен на четыре стадии в стандартизации A. Rechtschaffen и соавт. [4]. В обновленной версии 2007 г. Американской академии медицины сна (AASM) количество сократилось до трех [5]. В течение ночи NREM сон чередуются циклически, с большей продолжительностью медленного (NREM) сна в первую треть ночи и увеличением периодов быстрого (REM) сна во второй половине ночи [6, 7].

Наряду с физиологическим восстановлением и психологическим благополучием консолидация памяти - это функция сна, которая особенно важна для спортсменов с точки зрения обучения процедурным навыкам [8]. Данный факт подтверждается недавним обзором, в котором было проанализировано влияние недостатка сна на выполнение упражнений, физиологические реакции на упражнения и когнитивные функции [9].

Сон все больше привлекает внимание ученых в области спортивной деятельности и практикующих врачей как важный элемент в оптимизации спортивных результатов и восстановлении жизнедеятельности [10, 11].

На самом деле критическая важность сна - восстанавливающий эффект в повседневной жизни, являющийся неотъемлемой частью восстановительных процессов для профессиональных спортсменов [12]. Например, высокий физический и психологический стресс, возникающий в ходе обычных тренировок и соревнований спортсмена, требует соответствующего времени на восстановление, чтобы облегчить адаптивные процессы [13].

При этом необходимо учитывать роль сна (количество и качество) в метаболической [14], гормональной и когнитивной регенерации, как в повседневной, так и в соревновательной деятельности [15].

Соответственно целью данного обзора литературы явилось обобщение имеющихся возможностей диагностики и мониторинга функционального состояния высококвалифицированных спортсменов при нарушениях циркадианых ритмов по данным литературы.

Нарушения циркадного ритма и десинхроноз

В последние годы интерес к изучению нарушений циркадного ритма и десинхроноза увеличился также и в среде спортивной медицины [16]. Ученые, врачи и тренеры исследуют влияние нарушений сна на функциональные и когнитивные

показатели спортсменов с целью коррекции тренировочных планов при длительных перелётах и соревнованиях, в том числе в другой временной зоне. Также изучаются эффекты сна на здоровье спортсменов после тренировок, соревнований и перелётов. В своих работах исследователи отмечают, что каждая функция или навык спортсмена, будь то ловкость, скорость реакции или выносливость, имеет «оптимальные» рамки для тренировок [17, 18].

Хотя есть доказательства, что лишение сна (>24 ч) снижает физическое и когнитивное функционирование, маловероятно, что такое полное лишение сна встречается у спортсменов [19].

Более реалистичными (в контексте спорта) являются ситуации нарушения сна, когда изменяется время отхода ко сну, что приводит к снижению количества или качества сна. В таких условиях уменьшение времени сна на 2-4 ч вызывает неоднозначное влияние на физическую работоспособность или восстановление; например, максимальные физические нагрузки и общая двигательная активность могут поддерживаться, в то время как спортивно-специфическое выполнение может быть негативным [20].

С другой стороны, малое количество и/или плохое качество сна, по-видимому, характерно для многих спортсменов, хотя это может быть связано с тренировками в контексте соревнований. Типичными факторами, влияющими на сон, являются расписание тренировок и соревнований, в то время как ухудшение времени засыпания может быть следствием повышенного возбуждения перед соревнованиями или из-за использования электронных устройств перед сном [21].

Недавние исследования подчеркивают важность сна для соревнований, указывая на взаимосвязь между плохим качеством и недостатком сна во время соревнований [22], между продолжительностью сна и результативностью соревнований [23] соответственно.

L. Gupta и соавт. (2017) опубликовали обзор, в котором проанализировали работы, посвященные оценке сна у спортсменов. Найденные исследования были классифицированы на три группы в зависимости от их содержания: 1) структура/характер сна, 2) качество сна и симптоматика бессонницы, 3) связь между аспектами профессионального спорта и исходами сна (sleep outcomes). Авторами были идентифицированы три группы факторов риска нарушений сна у профессиональных спортсменов, связанные с тренировками, путешествиями и соревнованиями [12].

По данным различных авторов, у профессио-

нальных спортсменов наблюдается высокая распространённость симптомов бессонницы, характеризующейся более длительным латентным периодом и фрагментацией сна, сном, не восстанавливающим силы, и чрезмерной дневной усталостью. Эти симптомы вариабельны у представителей различных видов спорта.

Так, например, анкетное исследование, проведенное R. Swinbourne и соавт. (2016), показало, что из 175 профессиональных или высококвалифицированных спортсменов, занимающихся командными видами спорта, у 50% наблюдались нарушения сна с клинически значимым преобладанием дневной сонливости у 28% спортсменов. Кроме того, у 38% выявлены признаки obstructive апноэ во сне [24]. Более того, из 67 профессиональных гимнасток 67.2% сообщили о том, что страдают от дневной сонливости, 77.6% указали на плохое качество сна [23]. Среди 107 профессиональных хоккеистов 22% сообщили о проблемах со сном в межсезонье, тогда как 46% страдали от нарушений сна во время соревновательного сезона [25].

В недавнем исследовании C.D. Mah и соавт. (2019) продемонстрировали прямую корреляцию между показателями прыжков и количеством сна. Авторы установили, что сокращение длительности сна с 7 ч в сутки до 4 ч в течение трёх дней ведёт к снижению высоты прыжка у профессиональных взрослых велосипедистов на 2 см (с 0.44 ± 0.09 до 0.42 ± 0.10 м). Следовательно, недостаток сна ведёт к снижению функциональных возможностей организма и, возможно, подавлению анаэробного энергетического трансфера. Далее учёные, используя систему трёхмерного захвата движения (3D motion capture), показали, что после экспериментального снижения длительности сна увеличивается подвижность бедренного и коленного суставов в сагиттальном и фронтальном направлениях ($\Delta 15.5$ и $\Delta 11.0$ соответственно). Таким образом, нарушения режима сна ведут к отклонению от привычных паттернов движения спортсменов, что может привести не только к ухудшению результатов, но и к травмам [26].

Однако, поскольку большинство этих выводов основано на субъективных оценках, следует ставить больше клинических диагнозов расстройств сна в популяции профессиональных спортсменов для оценки взаимосвязи между сном и спортивным, а также когнитивным функционированием.

В отечественной и зарубежной литературе исследования, направленные на оценку изучения десинхроноза, ограничены.

В более ранних исследованиях R. Manfredini и соавт. (1998) указывали, что зимние и летние Олимпийские игры в 1998 и 2000 гг. в Японии и Австралии соответственно, подразумевали для многих спортсменов, особенно европейских команд, смену нескольких часовых поясов. Изучение хронобиологии может являться полезным методом определения оптимального времени для проведения тренировок и соревнований и позволит повысить личную продуктивность и облегчить возможные нарушения, связанные с синдромом смены часовых поясов [27].

Количество исследований, изучающих влияние смены часовых поясов у высокопрофессиональных спортсменов, и показавших их косвенное влияние на производительность как следствие изменения настроения и возбуждения, возникающих при сокращении продолжительности сна, ограничено [28].

В 2013 г. R.S. Smith и соавт. продемонстрировали, что изменение времени сна всего на 3 ч существенно повлияло на производительность и результаты американской команды футболистов. В данном исследовании изучались результаты командных вечерних и дневных игр восточного и западного побережья. Авторы отметили устойчивое преимущество команды западного побережья над командами восточного побережья в вечерних играх, без значительного преимущества с дневных играх [29].

Механизм сна и циркадианный ритм

Механизм сна поддерживается двумя внутренними биологическими механизмами: циркадианным ритмом и гомеостазом, взаимодействующими между собой и регулируемыми длительностью периодов сна и бодрствования [30].

Циркадианные ритмы управляют широким спектром функций, суточных колебаний в бодрствовании и во время сна: температуры тела, метаболизма, сердечно-сосудистой системы, выработки гормонов (мелатонина, кортизола и гормона роста) [31]; а также экзогенные механизмы, включая воздействие дневного цикла свет-темнота [30]. Суточные ритмы генерируются клетками на уровне тканей, синхронизация которых иерархически осуществляется эндокринной и нервной системами.

Они контролируют время наступления сна, вызывают сонливость по ночам и тенденцию просыпаться утром без будильника. По сути это биологические часы, работающие 24 ч. Циркадные ритмы синхронизируются с сигналами окружающей среды (свет, температура) о фактическом времени суток, но продолжают функциони-

ровать даже при отсутствии сигналов. Одним из наиболее эффективных внешних сигналов, поддерживающих 24-часовой цикл, является свет. Воздействие света в ранние утренние часы способствует опережению ритма и более раннему засыпанию, а в поздние вечерние часы — задержке ритма и более позднему засыпанию.

Гомеостаз сна и бодрствования отслеживает потребность организма во сне. Цикл сон-бодрствование регулируется серией циркадных процессов, работающих в определенном ритме, что обеспечивает моменты консолидированного сна ночью и длительные периоды бодрствования в течение дня.

Основной задачей хронобиологии является выявление и коррекция десинхроноза как одного из патогенетических факторов развития многих распространенных заболеваний [32, 33].

Нарушение циркадианного ритма

Нарушение циркадианного ритма может быть генетическим или приобретенным [34]. Длительное рассогласование циркадиантных ритмов организма связано с различными патологиями — от нарушения обмена веществ, ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний до злокачественных опухолей. Генетические нарушения возникают в результате мутации генов часов, ответственных за генерацию клеточного циркадианного ритма. Часовые гены регулируют пролиферацию клеток, обмен веществ, ремонт ДНК и апоптоз, неудивительно, что полиморфизмы в этих генах (включая PER1 и PER2) были связаны с раком у людей. Мутации гена CLOCK участвуют в развитии ожирения и могут играть ключевую роль в возникновении метаболического синдрома, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, алкоголизма и наркоманий [35].

В норме между ритмическими процессами внутри организма либо между биоритмами и средовыми задающими ритм факторами существуют установившиеся фазовые соотношения, рассогласование которых получило название десинхроноза [36].

Десинхроноз, по данным Б.С. Алякринского (1972), — это нарушение естественного хода биологических ритмов, их взаимной согласованности и обязательный компонент общего адаптационного синдрома [37].

Е.В. Костенко и соавт. (2013) предлагают другое определение: десинхроноз — патологическое состояние организма, возникающее под действием экстремального фактора и характеризующееся десинхронизацией (нарушением) биоритмов [33].

Существует несколько классификаций десинхроноза. Согласно наиболее общепринятой классификации, он подразделяется на два вида: внутренний (эндогенный) и внешний (экзогенный). Эндогенный возникает при нарушении согласования ритмов внутри организма, как правило, в результате функциональных или органических поражений структур центральной нервной системы, обусловленных заболеваниями (менингит, инсульт, новообразования головного мозга). Экзогенный обусловлен расстройством синхронизации внутренних ритмов с внешними воздействиями [32, 33].

Выделяют также острый и хронический десинхроноз. Острый возникает при внезапном рассогласовании в действии на организм внешних и внутренних водителей ритма. Хронический десинхроноз — результат стабильной, затянувшейся во времени дизритмии. Ряд авторов описывают также явный и скрытый десинхронозы. Явный имеет манифестные соматические и психические нарушения, скрытый протекает бессимптомно, незаметно для пациента [32, 37, 38].

Помимо вышеописанного, существует также классификация нарушений биологических ритмов по генезу: к десинхронозам центрального генеза относят трансмеридианный (или изоляционный). При этом биологические ритмы остаются прежними, в то время как изменяется окружение. К периферическим десинхронозам относят индуцированный (химическими, физическими либо инфекционными факторами) и патологический [38].

Расстройства циркадного ритма представляют собой нарушения сна, которые влияют на время сна и возникают из-за изменения паттерна нарушений сна/бодрствования, которые могут быть вызваны либо дисфункцией в системе биологических часов, либо несоответствием между эндогенным осциллятором и внешними сигналами. В результате данного несоответствия люди могут засыпать в нетрадиционные моменты времени в течение дня либо не могут заснуть или проснуться в «нормальное» время для работы, учебы и других социальных обязательств.

В настоящее время Международная классификация нарушения сна (International Classification of Sleep Disorders - ICSD) в категорию нарушений циркадного ритма сна включает нижеуказанные расстройства [40, 41].

Расстройства циркадного ритма можно разделить на две группы на основе механизмов их возникновения:

1. Первая категория состоит из расстройств, при которых был изменен эндогенный осцил-

лятор, известных как расстройства внутреннего типа (*синдром задержки фазы сна, синдром опережения фазы сна, нарушение ритма нерегулярного сна и бодрствования*).

2. Вторая категория состоит из расстройств, при которых внешняя среда и эндогенные биоритмы не совпадают, их называют расстройствами внешнего типа (*расстройство сна при посменной работе, синдром смены часовых поясов, синдром не-24-часового цикла сна и бодрствования*).

Первый систематический обзор по управленческим стратегиям спортсменов с усталостью и сменой часовых поясов был опубликован Janse van Rensburg DCC и соавт 2020 г. В обзор были включены 22 статьи по усталости от длительного перелета: 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 8 не-РКИ. По запросу «синдром смены часового пояса» было обнаружено только 12 исследований у спортсменов (6 РКИ и 6 не-РКИ). В общей сложности (спортсмены и здоровая популяция) в обзор были включены 11 нефармакологических исследований (600 участников, группа вмешательства – 290 человек; 4 не-РКИ и 7 РКИ) и 11 фармакологических исследований (1202 участника, группа вмешательства – 870 человек; 4 не-РКИ и 7 РКИ). Среди нефармакологических исследований в 7 исследованиях оценивались фактические путешествия и в четырех – симулированные путешествия. Среди фармакологических исследований восемь оценивали фактические путешествия и три использовали симуляцию путешествий. По данным авторов, изученные исследования, ориентированные на профессиональных спортсменов, имели небольшой размер выборки и представляли различные спортивные направления (например, марафонцы, футболисты, пловцы), что усложняло интерпретацию результатов. Между лабораторными и полевыми исследованиями существовали огромные различия в методологии, демографических характеристиках субъектов (возраст и пол) и оценке результатов, что затрудняло сравнение результатов [42]. По данным авторов несоответствие циркадной системы с новым местным временем может ухудшить когнитивные и физические способности.

Учитывая требования соревнований большинства профессиональных видов спорта, регулярные внутренние (внутри страны) и дальние (международные) путешествия (перелеты) являются необходимостью. В то время как соревнование само по себе является стрессовым фактором, приводящим к нарушению паттерна сна, сопутствующие поездки, в части случаев с быстрой сменой часовых поясов еще больше влияют на

его качество и продолжительность. Также следует отметить, что в поездках сон может быть прерванным или с ранними пробуждениями, в длительном сидячем положении, что также может препятствовать естественному наступлению сна и привести к его нарушениям [43].

Быстрое перемещение через несколько часовых поясов становится причиной десинхронизации циркадных ритмов, с последующим кульминативными трудностями засыпания по новому местному времени и с возможным ухудшением результатов до тех пор, пока не будет достигнута коррекция биоритмов до местного времени [44].

Системе циркадных ритмов человека требуется время для того, чтобы отрегулировать свою работу, поэтому симптомы смены часовых поясов, такие как нарушение сна, дневная усталость, желудочно-кишечные расстройства и снижение работоспособности, сохраняются. Литература о смене часовых поясов сосредоточена в основном на вмешательствах с определенной характеристикой фазового ответа, способной вызвать циркадный фазовый сдвиг. Немногие исследования описывают эффективные вмешательства для устранения (т.е. обратного сдвига фаз) симптомов смены часов поясов.

Хронобиология нарушений циркадных ритмов с применением лабораторных технологий у спортсменов

Циркадианные ритмы регулируются уровнем мелатонина, кортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина, кортизола, ТТГ, в меньшей степени тестостерона, эстрадиола и прогестерона.

Мелатонин играет ключевую роль в нескольких процессах и рассматривается как центральное «реле», передающее информацию о циклах смены света и темноты. У млекопитающих мелатонин также необходим для регуляции репродуктивного поведения и сна. Вазопрессин также является важнейшим аутокринным регулятором и водителем ритма [45].

Первым нейротрансмиттером, участие которого в регуляции циркадианных ритмов было предположено, является ацетилхолин. Его высвобождение характеризуется определенным циркадианным ритмом и максимально в фазе активности организма [46].

Адренкортикотропный гормон (АКТГ) характеризуется сходным паттерном высвобождения клетками гипофиза [47]. Процесс его выделения подавляется воздействием света и, по видимому, напрямую зависит от супрахиазматического ядра (СХЯ) и его связей с паравентрикулярным ядром [47].

Среди глюкокортикоидных гормонов наиболее подробно описана циркадианная ритмика секреции кортизола. Синдром смены часовых поясов и десинхронизация сна повышают уровень кортизола у человека [48].

Глюкокортикоиды и кортизол могут регулировать экспрессию зависимых от времени суток генов в печени, почках и жировой ткани [49]. Секреция инсулина сильно зависит от времени суток, а дефицит генов CLOCK и BMAL1 определяет развитие гипоинсулинемии [50], в то время как потеря генов PER и CRY приводит к гиперинсулинемии [51].

Кислотопродуцирующие клетки желудка выделяют грелин до наступления времени приема пищи, не зависимо от воздействия света, в соответствии с собственным внутренним циркадианном механизмом [52].

Частая смена часовых поясов и сменный график работы приводят к нарушениям циркадного ритма, что может способствовать изменению секреции определенных гормонов, включая пролактин [53]. Концентрация этого гормона в плазме максимальна во время сна и минимальна в дневные часы [54]. Результаты исследований демонстрируют, что нарушения циркадного ритма, связанные с работой в ночную смену, могут, помимо прочего, приводить к уменьшению концентрации (секреции) пролактина в ночное время [55].

Секреция тестостерона также варьирует в течение суток, однако в отличие от мелатонина и кортизола не зависит от циркадных ритмов, т.е., не связана со сменой дня и ночи и контролем супрахиазматического ядра, но напрямую зависит от сна. Полная депривация сна приводит к снижению уровня тестостерона в плазме крови у мужчин, в то время как ограничение сна вызывает сходное изменение уровня тестостерона только если затрагивает первую половину ночи. Тестостерон влияет на время засыпания; увеличение уровня тестостерона в период пубертата ведет к более позднему засыпанию, но не влияет на общую продолжительность сна [56].

В исследовании Q. Gao и соавт. (2016) было показано, что депривация темноты приводит к усилению секреции фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, а также снижению уровня прогестерона как в крови матери, так и плода у экспериментальных животных. Депривация темноты приводит к изменению уровня как прогестерона, так и эстрадиола. Изменения уровней этих гормонов в крови могут отражать влияние депривации темноты на функцию плаценты, учитывая, что часть эстрадиола и прогестерона

в крови секретируется плацентой. Проведенное исследование позволяет предположить, что нарушение циклов воздействия света на организм может приводить к эндокринной дисфункции плаценты, что может негативно влиять на течение беременности и развитие плода *in utero* [57].

На мышинной модели метаболического синдрома с гипoadипонектиемией у животных наблюдалось снижение двигательной циркадианной активности в сочетании с повышением активности в период световой фазы. Кроме того, отмечалось смещение экспрессии циркадианных генов в печени и скелетных мышцах.

Кортизол и ТТГ поддерживают поверхностные стадии NREM-фазы сна, уровень кортизола изменяется в течение дня, его увеличение отмечается в период пробуждения, с пиком в течение часа после пробуждения, уровень ТТГ изменяется во время суток;

В более ранних исследованиях Y. Kudo и соавт. (1999) была проанализирована корреляция гормональных и температурных ритмов при изменениях циркадных ритмов. Десяти здоровым (в возрасте от 21 до 23 лет.) женщинам проводилась суточная депривация сна с оценкой времени засыпания в режиме сверхкороткого сна-бодрствования. Во время эксперимента оценивались время засыпания, ректальная температура и 24-часовой сывороточный гормональный профиль (мелатонин, кортизол и ТТГ).

Циркадианный ритм склонности ко сну демонстрирует два явных пика (после обеда и ночной пик) и одно снижение (период ночного сна). Временные рамки периода ночного сна и ночного пика коррелировали только с температурой и ритмом секреции мелатонина ($p < 0,05$), в то время как послеобеденный пик преимущественно коррелировал с привычным временем бодрствования и ритмом секреции мелатонина.

Полученные результаты указывают на то, что циркадианный ритм склонности ко сну определяется не только циркадианным водителем ритма, но и привычками человека.

Инструментальная диагностика нарушений циркадного ритма у спортсменов

Количество исследований, подтверждающих значимость сна в высокопроизводительных видах спорта, неуклонно растет [9, 15].

Идентификация циклов сна и диагностика нарушений сна, как правило, ограничиваются оценкой полисомнографического исследования. Исследование качества и структуры сна с помощью стационарной полисомнографии (ПСГ) - единственный и основной инструмент, позволя-

ющий оценить и изучить физиологические параметры, такие как: общее время сна (мин), эффективность сна (%), латенция ко NREM-сну (мин), латенция к REM-сну (мин); соотношение NREM- и REM-фаз сна, стадий сна (1, 2, 3, 4 ст) NREM-фазы сна, время бодрствования во время сна, количество пробуждений (реакции ЭЭГ активации), их причины, нарушения дыхания и сердечного ритма, а также изучение движений нижних конечностей во время сна.

Несмотря на то что моделируемое путешествие в лаборатории и фактическое путешествие нежелательно напрямую сравнивать, в то же время лабораторные исследования предоставляют ценную информацию, которую возможно использовать для разработки исследований в полевых (приемлемых) условиях. Применение стандартной полисомнографии в рутинной практике для оценки и регулярного наблюдения за спортсменами имеет свои ограничения и сложности в связи с трудоемкостью исследования и зачастую является неприемлемым в тренировочных условиях, учитывая требования к поездкам у большинства спортсменов, а возможно, и по экономическим соображениям [15].

Посещение лаборатории с целью диагностики сна, например, сон в незнакомой обстановке, прикрепление к многочисленным электродам, может быть нецелесообразным для большинства спортсменов, и несколько нелогично оптимизировать восстановление или подготовку к соревнованиям. Таким образом, данный метод указывает на ограниченную валидность и вызывает опасения относительно точности лабораторной репрезентативной оценки для «нормального» сна в естественных условиях. Следовательно, альтернативными методами исследования нарушения сна у спортсменов являются субъективная оценка сна и актиграфия [28].

Также следует отметить, что спортсмены обычно неохотно изменяют или дополняют свой распорядок дня, что может приводить также к усложнению и ограничениям в исследовательских целях [42].

Мониторинг нарушений циркадного ритма у спортсменов

Мониторинг возникающих нарушений становится необходимым при потребностях в поездках, сопровождаемых симптомами смены часовых поясов и нарушением привычек сна.

С развитием девайс-устройств, оценивающих паттерны сна, одним из альтернативных методов исследования нарушений сна у спортсменов могут выступать актиграфия, позволяющая луч-

ше понять и оценить поведение спортсменов во сне в приемлемых (естественных) условиях [58, 59]. Применение актиграфии занимает прочные позиции в сомнологии [60-62]. Это метод длительной (в течение нескольких суток или даже месяцев) регистрации двигательной активности пациента с помощью носимого датчика. Чаще всего он имеет форму наручных часов и носится на запястье. Программное обеспечение позволяет выделять периоды высокой и низкой двигательной активности, соответствующие периодам сна и бодрствования пациента.

В то время как недавние практические данные о достоверности и надежности имеющихся устройств подтверждают их устойчивость к анализу переменных сна, все же есть некоторые ограничения в применяемых алгоритмах (подсчетах), оценивающих параметры сна, связанные с неправильным обращением, техническими ошибками, что приводит к недостоверной трактовке получаемых данных и способствует низкой валидации [58, 59, 63].

Мониторинг variability сердечного ритма у спортсменов

Оценка variability сердечного ритма (BCR) отражает изменения времени между последовательными сердцебиениями, известного как R-R – интервал или междударный интервал. Стоит отметить, что BCR можно измерить за сверхкороткий период (1 мин) и в любом положении и/или в различном функциональном состоянии (бодрствовании и во сне).

BCR предоставляет важную информацию о функционировании автономной нервной системы (АНС). Оценка BCR представляет собой анализ variability интервалов между сердцебиениями, длительностью в миллисекунды. BCR все шире используется в качестве метода клинического исследования утомления, особенно у спортсменов. Как непрямой показатель регуляции сердечного ритма со стороны автономной нервной системы, BCR коррелирует с различными состояниями утомления и является мощным биомаркером, позволяющим отслеживать такие изменения [64, 65].

Увеличение связанных с действием блуждающего нерва показателей BCR в покое и после физической нагрузки и акселерации ЧСС обнаруживается при положительной адаптации к тренировке, позволяя повысить достигаемые результаты. В то же время увеличение BCR после нагрузки может наблюдаться и в ответ на чрезмерное перенапряжение, что указывает на необходимость использования дополнительных показате-

лей толерантности к тренировочной нагрузке для определения, являются ли вызванные тренировкой изменения параметров результатом положительной или отрицательной адаптации. Чрезмерное перенапряжение преимущественно не влияет на ВСР в покое, хотя это может быть следствием особенностей методологии исследования, что требует проведения дальнейшего анализа. Акселерация ЧСС уменьшается при чрезмерном перенапряжении при тренировке, что может являться потенциальным индикатором утомления в результате тренировки [64, 65].

Увеличение ВСР указывает на положительную адаптацию/лучшее состояние восстановления, тогда как уменьшение ВСР отражает стресс и худшее состояние восстановления.

Наряду со способностью ВСР прогнозировать сердечно-сосудистые заболевания у высококвалифицированных спортсменов в недавних исследованиях О. Kiss и соавт. (2016) продемонстрировали возможность применения ВСР для анализа интенсивности тренировочной нагрузки [66].

В другом исследовании Y. Sekiguchi и соавт. (2019) показали, что, несмотря на то, что на сон влияет степень тренированности спортсмена, взаимосвязь с ЧСС в покое и ВСР остается неясной. Целью данного исследования стало сравнение изменений и взаимосвязей между ЧСС в покое, ВСР и характеристиками сна у спортсменов Национальной студенческой спортивной ассоциации в течение сезона. В исследовании принимали участие 10 спортсменов. ЧСС в покое в конце сезона, особенно на 10-12-й неделе, продемонстрировала значимый рост по сравнению с началом сезона, на 2-4-й нед. Более высокая ЧСС в покое ($r = 0.55$) и низкая ВСР ($r = -0.62$) были преимущественно связаны с увеличением доли медленноволнового сна. Полученные данные указывают на то, что при нарушении физиологического состояния, означающем повышение потребности в восстановлении, доля медленноволнового сна увеличивается для обеспечения этой потребности. По этой причине важно соблюдать стратегии гигиены сна для обеспечения достаточной продолжительности медленноволнового сна в случае потребности в физиологическом восстановлении организма [67].

Оценка нарушений циркадных ритмов у спортсменов с помощью анкет-опросников

Другим альтернативным методом исследования нарушения сна у спортсменов являются субъективная оценка сна, используемая также для диагностики и мониторинга нарушений циркадных ритмов. Возможно применение и запол-

нение анкет, что направлено на оценку инсомний, которые могут быть использованы: А) для определения стратегии диагностического поиска, Б) для субъективного анализа нарушений сна испытуемого.

Наиболее распространенными опросниками являются индекс тяжести инсомнии, Питтсбургский индекс качества сна, индекс тяжести бессонницы, Эпфодрская шкала сонливости, которые позволяют оценить тяжесть нарушения сна. Характер сна можно оценить при использовании опросников по утреннему/вечернему состоянию (MEQ) и мюнхенскому (ChronoType), оба из которых имеют довольно сильную корреляцию с точным указанием фазы продвинутого или отложенного сна.

Заключение

Сон является универсальной потребностью человека, но его потребность и реализация строго индивидуальны для каждого человека, в том числе высокопрофессионального спортсмена.

Учитывая индивидуальные различия потребности во сне, реакций на тренировочные стимулы и на отсутствие сна, необходимо индивидуально подходить к вмешательствам, направленным на нормализацию сна.

Поэтому в спорте высших достижений важны диагностика и регулярный мониторинг сна поведения во сне (объективная и субъективная оценка), а также анализ параметров тренировки и реакции восстановления на стресс [9].

Вышеуказанные методы и направления позволяют анализировать нарушения (вследствие путешествия или заболевания) и оценить эффективность применяемой терапии, а также дают возможность оценить прогноз и реализацию процедур восстановления.

Кроме того, желательно применение обратной связи, которая позволит спортсменам лучше понять важность регулярного сна и повысить осведомленность о взаимосвязи стресса от тренировок и достаточного восстановления организма.

Анализ имеющихся исследований в области спортивной медицины, проведенных за последние десятилетия, демонстрирует, что изменение циркадных ритмов оказывает значительное влияние на функциональное состояние и готовность высококвалифицированных спортсменов на этапах учебно-тренировочной и соревновательной деятельности.

Также необходимо уделять внимание путешествующим спортсменам, а также сопровождающему их персоналу, с тем, чтобы оценить способ-

ность к быстрой адаптации в новом месте после длительных перелетов, изучение которой основано на хронобиологических принципах и понимании биоритмов. С целью обеспечения высокого результата необходимо активно планировать поездки и перелеты, а спортивные организации должны осознавать вероятность возникновения негативных последствий смены часовых поясов в отношении результатов спортсменов.

Также стоит отметить, что циркадные ритмы тренируемы, т.е. их можно изменить и к ним можно адаптироваться в зависимости от целей. Подобную «тренируемость» к изменениям длительности светового дня, возможно, ощутить при перелётах на дальние расстояния, а затем за пару дней полностью адаптироваться к новым условиям. Спортсмены могут быстро адаптироваться к многочисленным перелётам через несколько часовых поясов, и это особенно важно для таких стран, как Россия. Но у такой сравнительно легкой адаптации есть и обратная сторона — плохой распорядок дня и несоблюдение правил гигиены и режима сна, что отрицательно влияет на восстановление и спортивные результаты, а также способствует повышению травматизации.

Имеющиеся публикации в области хронобиологии указывают на смещение акцента направления хронобиологических исследований с изучением динамики функций организма и работоспособности в разное время суток, ритмов систем организма как индикаторов функционального состояния и адаптационных процессов. Методы хронокоррекции и оптимизации функционального состояния человека досконально не изучены и являются перспективными в плане дальнейшего развития хронобиологии как прикладной отрасли науки, так и в области спортивной медицины.

Будущие исследования должны быть нацелены на стандартизацию результатов и определения циркадных ритмов для сравнений между исследованиями и с последующей возможностью проведения метаанализа.

Таким образом, комплексная диагностика и мониторинг циркадианных ритмов и их нарушений у высококвалифицированных спортсменов позволяют персонифицировать тактику медико-биологической коррекции и повысить функциональную готовность спортсменов сборных команд на учебно-тренировочных и соревновательных сборах. В дальнейшем рекомендуется использовать в клинической практике представленную информацию, включающую как диагностику и контроль качественно-количественных характеристик сна, так и определение регуляторных функций у профессиональных спортсме-

нов. Правильная диагностика способствует применению соответствующей терапевтической (медикаментозной или немедикаментозной) тактики с учетом правил Всемирного антидопингового агентства (ВАДА).

Литература

1. Вейн А.М. и др. Церебральные сон-бодрствование циклы в организме человека после психоэмоционального стресса// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2001. - № 5. - С. 20-23. [Vein A.M. et al. Cerebral sleep-wakefulness cycles in humans after psychoemotional stress//Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. - 2001. - № 5. - P. 20-23. In Russian].
2. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в практике невролога// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - V. 4(4). - P. 18-24. [Poluektov M. G. Sleep disorders in neurological practice// Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. - 2012. - V. 4(4). - P. 18-24. In Russian].
3. Carskadon M.A. Sleep's effects on cognition and learning in adolescence// Prog Brain Res. - 2011. - V. 190. - P. 137-143. doi:10.1016/B978-0-444-53817-8.00008-6
4. Reschtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects// US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service. - Bethesda - 1968. - 216 P.
5. Anderer P. et al. Computer-assisted sleep classification according to the standard of the American Academy of Sleep Medicine: validation study of the AASM version of the Somnolyzer 24 - 7// Neuropsychobiology. - 2010. - V. 62. - №4. - P.250-264. doi:10.1159/000320864
6. Кожокару А.Б. и др. Нарушения сна и бодрствования при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120. - № 9-2. - С. 68-73. [Kozhokaru A.B. et al. Sleep and wake disorders in epilepsy//Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. C. Korsakova. - 2020. - V.120. - № 9-2. - P. 68-73. In Russian]. doi:10.17116/jnevro202012009268
7. Кожокару А.Б. и др. Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза// Альманах клинической медицины. - 2020. - Т.48. - № 1. - С. 44-55. [Kozhokaru A.B. et al. The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis//Al'manah klinicheskoy mediciny. - 2020. - V.48. - № 1. - P. 44-55. In Russian]. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-006
8. Walker M.P., Stickgold R. It's practice, with sleep, that makes perfect: implications of sleep-dependent learning and plasticity for skill performance// Clin Sports Med. - 2005. - V. 24. - №2. - P. 301-305. doi:10.1016/j.csm.2004.11.002
9. Fullagar H.H. et al. Sleep and athletic performance: the effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise// Sports Med. - 2015. - V.45. - №2. - P.161-186. doi:10.1007/s40279-014-0260-0
10. Корабельникова Е.А. Сон и профессиональный спорт: взаимовлияние, проблемы и методы их коррекции (обзор литературы)// Медицинский алфавит. - 2020. - № 22. - С. 30-35. [Korobeinikova E.A. Sleep and professional sports: mutual influence, problems and methods of their correction (literature review)// Medicinskij alfavit. - 2020. - № 22. - P. 30-35. In Russian]. doi:10.33667/2078-5631-2020-22-30-34
11. Kölling S. et al. Sleep-Related Issues for Recovery and Performance in Athletes// Int J Sports Physiol Perform. - 2019. - V.14. - №2. - P.144-148. doi:10.1123/ijsp.2017-0746
12. Gupta L. et al. Does elite sport degrade sleep quality? A: a systematic review// Sports Med. - 2017. - V.47. - P.1317-1333. doi:10.1007/s40279-016-0650-6
13. Slattery K. et al. The role of oxidative, inflammatory and neuroendocrinological systems during exercise stress in athletes:

implications of antioxidant supplementation on physiological adaptation during intensified physical training// *Sports Med.* – 2015. – V.45(4). – P. 453-471. doi:10.1007/s40279-014-0282-7

14. Дадаева В.А. и др. Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи// *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2020. – Т.16. – № 4. – С. 564-570. [Dadaeva V.A. et al. Sleep and obesity: mechanisms of association// *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* – 2020. – V.16. – № 4. – P. 564-570. In Russian]. 10.20996/1819-6446-2020-08-10

15. Kölling S. et al. Sleep-Related Issues for Recovery and Performance in Athletes// *Int J Sports Physiol Perform.* – 2019. – V.14. – №2. – P.144-148. doi:10.1123/ijspp.2017-0746

16. Корягина Ю.В. и др. Десинхроноз в спорте: здоровье и физическая работоспособность// *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2017. – №10-1. – С. 77-81. [Koryagina Yu.V. et al. Jetlag (circadian rhythm disorder) in sport: health and physical working performance// *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* – 2017. – №10-1. – P. 77-81. In Russian].

17. Петрова В.В. и др. Разработка и обоснование методов профилактики и коррекции десинхроноза у спортсменов// *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2019. – Т. 96. – №2-2. – С. 130. [Petrova V.V. et al. Development and substantiation of methods for the prevention and correction of desynchronization in athletes// *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury.* – 2019. – V. 96. – №2-2. – P. 130. In Russian].

18. Разинкин С.М. и др. Десинхроноз у спортсменов: влияние на функциональную готовность и оценка эффективности методов профилактики и коррекции (на примере спортсменов-хоккеистов)// *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2017. – Т. 13. – № 4. – С. 925-929. [Razinkin S.M. et al. Jetlag at sportsmen: influence on functional readiness and estimation of efficiency of methods of prevention and correction (the case of hockey players)// *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* – 2017. – V. 13. – № 4. – P. 925-929. In Russian].

19. Vitale K.C. et al. Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations// *Int J Sports Med.* – 2019. – V. 40(8). – P. 535-543. doi:10.1055/a-0905-3103

20. Bonato M. et al. Effect of Acute Sleep Hygiene on Salivary Cortisol Level Following A Late Night Soccer-Specific Training Session// *J Sports Sci Med.* – 2020. – V.19(1). – P. 235-236.

21. Knufinke M. et al. Self-reported sleep quantity, quality and sleep hygiene in elite athletes// *J Sleep Res.* – 2018. – V.27(1). – P.78-85. doi:10.1111/jsr.12509

22. Brandt R. et al. Perceived Sleep Quality, Mood States, and Their Relationship With Performance Among Brazilian Elite Athletes During a Competitive Period// *J Strength Cond Res.* – 2017. – V. 31(4). – P. 1033-1039. doi:10.1519/JSC.0000000000001551

23. Silva M.R., Paiva T. Poor precompetitive sleep habits, nutrients' deficiencies, inappropriate body composition and athletic performance in elite gymnasts// *Eur J Sport Sci.* – 2016. – V.16(6). – P.726-735. doi:10.1080/17461391.2015.1103316

24. Swinbourne R. et al. Prevalence of poor sleep quality, sleepiness and obstructive sleep apnoea risk factors in athletes// *Eur J Sport Sci.* – 2016. – №16(7). – P.850-858. doi:10.1080/17461391.2015.1120781

25. Tuomilehto H. et al. Sleep of professional athletes: Underexploited potential to improve health and performance// *J Sports Sci.* – 2017. – V.35(7). – P.704-710. doi:10.1080/02640414.2016.1184300

26. Mah C.D. et al. Sleep restriction impairs maximal jump performance and joint coordination in elite athletes// *J Sports Sci.* – 2019. – V. 37(17). – P. 1981-1988. doi:10.1080/02640414.2019.1612504

27. Manfredini R. et al. Circadian rhythms, athletic performance, and jet lag// *Br J Sports Med.* – 1998. – V. 32(2). – P.101-106. doi:10.1136/bjism.32.2.101

28. Kölling S. et al. Sleep in sports: a short summary of alterations in sleep/wake patterns and the effects of sleep loss and jet-lag// *Dtsch Z Sportmed.* – 2016. – V. 67. – P.35-38.

29. Smith R.S. et al. The impact of circadian misalignment on athletic performance in professional football players// *Sleep.* – 2013. – V. 36(12). – P. 1999-2001. doi:10.5665/sleep.3248

30. Dijk D.J., Archer S.N. Light, sleep, and circadian rhythms: together again// *PLoS Biol.* – 2009. – V.7. – P.1000145. doi:10.1371/journal.pbio.1000145

31. Kräuchi K. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment// *Sleep Med Rev.* – 2007. – V. 11. – P.439-451. doi:10.1016/j.smrv.2007.07.001

32. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина// М.: Триада-Х. – 2000. – 488 С. [Komarov F.I., Rapoport S.I. Chronobiology and chronomedicine// М.: Triada-H. – 2000. – 488 С. In Russian].

33. Костенко Е.В. и др. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний// *Лечебное дело.* – 2013. – № 2. – С. 104-116. [Kostenko E.V. et al. Desynchronization as one of the most important factors in the onset and development of cerebrovascular diseases// *Lechebnoe delo.* – 2013. – № 2. – P. 104-116. In Russian].

34. Škrlec I. et al. Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction// *Genet Mol Biol.* – 2018. – V. 41(2). – P.403-409. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2017-0147

35. Maiese K. Cognitive impairment with diabetes mellitus and metabolic disease: innovative insights with the mechanistic target of rapamycin and circadian clock gene pathways// *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2020. – V. 13(1). – P.23-34. doi:10.1080/17512433.2020.1698288

36. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза// *Успехи физиологических наук.* – 2013. – Т. 44. – № 4. – С. 65-87. [Gubin D.G. Molecular basis of circadian rhythms and principles of circadian disruption// *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* – 2013. – V. 44. – № 4. – P. 65-87. In Russian].

37. Алякринский Б.С. Проблемы скрытого десинхроноза// *Космич. биология и авиакосмич. медицина.* – 1972. – №1. – С. 32-37. [Aljakrinskij B.S. Latent desynchronization problems// *Kosmich. biologija i aviakosmich. medicina.* – 1972. – №1. – P. 32-37. In Russian].

38. Бреус Т.К., Чибисов С.М., Баевский Р.Н., Шебзухов К.В. Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды. Монография//М.: Изд-во Российского ун-та дружбы народов. Полиграф сервис. – 2002. – 232 С. [Breus T.K., Chibisov S.M., Baevskij R.N., Shebzuхов K.V. Chronostructure of heart rhythms and environmental factors. Monografija//M.: Izd-vo Rossijskogo un-ta druzhby narodov. Poligraf servis. – 2002. – 232 С. In Russian].

39. Губин Г. Д., Губин Д. Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза// *Фундаментальные исследования.* – 2004. – №1. – С. 50. [Gubin G. D., Gubin D. G. Classification of desynchronoses by the causal factor and mechanisms of development. Two principles of chronotherapy of desynchronization// *Fundamental'nye issledovanija.* – 2004. – №1. – P.50. In Russian].

40. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications// *Chest.* – 2014. – V.146(5). – P.1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970

41. Ito E., Inoue Y. The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index// *Nihon Rinsho.* – 2015. – V. 73(6). – P. 916-23.

42. Janse van Rensburg D.C.C. et al. How to manage travel fatigue and jet lag in athletes? A systematic review of interventions//

Br J Sports Med. – 2020. – V. 54(16). – P. 960-968. doi:10.1136/bjsports-2019-101635

43. Waterhouse J. et al. The stress of travel// *J Sports Sci.* – 2004. – V. 22(10). – P. 946-966. doi:10.1080/02640410400000264

44. Waterhouse J. et al. Jet lag: trends and coping strategies// *Lancet.* – 2007. – V. 369(9567). – P. 1117-1129. doi:10.1016/S0140-6736(07)60529-7

45. Kalsbeek A. et al. In vivo measurement of a diurnal variation in vasopressin release in the rat suprachiasmatic nucleus// *Brain Res.* – 1995. – V. 682(1-2). – P. 75-82. doi:10.1016/0006-8993(95)00324-j

46. Hut R.A., Van der Zee E.A. The cholinergic system, circadian rhythmicity, and time memory// *Behav Brain Res.* – 2011. – V. 221(2). – P. 466-480. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.039

47. Oster H. The genetic basis of circadian behavior// *Genes Brain Behav.* – 2006. – V.5. - №2. – P. 73-79. doi:10.1111/j.1601-183X.2006.00226.x

48. Dijk D.J. et al. Amplitude reduction and phase shifts of melatonin, cortisol and other circadian rhythms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans// *PLoS One.* – 2012. – V. 7(2). – P. 30037. doi:10.1371/journal.pone.0030037

49. Pezük P. et al. Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators// *Endocrinology.* – 2012. - №153(10). – P. 4775-4783. doi:10.1210/en.2012-1486

50. Sadacca L.A. et al. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice// *Diabetologia.* – 2011. - №54(1). – P. 120-124. doi:10.1007/s00125-010-1920-8

51. Barclay J.L., et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice// *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2013. – V. 304(10). – P. 1053-1063. doi:10.1152/ajpendo.00512.2012

52. LeSauter J. et al. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks// *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. – V. 106(32). – P. 13582-13587. doi:10.1073/pnas.0906426106

53. Sigurdson AJ, Ron E. Cosmic radiation exposure and cancer risk among flight crew. *Cancer Invest.* 2004;22(5):743–61, <https://doi.org/10.1081/cnv-200032767>.

54. Morris C.J. et al. Circadian system, sleep and endocrinology// *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – V.349(1). – P.91–104.

55. Suliman A.M., et al. Frequent mis-diagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening application of a new strict laboratory definition of macro-prolactinemia// *Clin Chem.* – 2003. – V.49(9). – P.1504–1509.

56. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone// *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2014. – V.21(3). – P.239-243. doi:10.1097/MED.0000000000000069

57. Gao Q. et al. Disrupting the circadian photo-period alters the release of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, progesterone, and estradiol in maternal and fetal sheep// *J Reprod Dev.* – 2016. – V.62(5). – P.487-493. doi:10.1262/jrd.2016-009

58. Fuller K.L. et al. Software thresholds alter the bias of actigraphy for monitoring sleep in team-sport athletes// *J Sci Med Sport.* – 2017. – V. 20(8). – P. 756-760. doi:10.1016/j.jsams.2016.11.021

59. Sargent C. et al. The validity of activity monitors for measuring sleep in elite athletes// *J Sci Med Sport.* – 2016. – V. 19(10). – P. 848-853. doi:10.1016/j.jsams.2015.12.007

60. Smith M.T. et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment// *J Clin Sleep Med.* - 2018. – V. 14(7). – P.1209-1230. doi: 10.5664/jcsm.7228

61. Walia H., Mehra R. Practical aspects of actigraphy and approaches in clinical and research domains// *Handb Clin Neurol.* – 2019. – V. 160. – P. 371-379. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00024-2.

62. Fedekulegn D. et al. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters// *Ann Work Expo Health.* – 2020. – V. 64(4). – P. 350-367. doi: 10.1093/annweh/wxaa007

63. Kölling S. et al. Comparing Subjective With Objective Sleep Parameters Via Multisensory Actigraphy in German Physical Education Students// *Behav Sleep Med.* – 2016. – V. 14(4) – P.389-405. doi:10.1080/15402002.2015.1017096.

64. Bellenger C.R. et al. Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis// *Sports Med.* – 2016. – V. 46(10). – P.1461-1486. doi:10.1007/s40279-016-0484-2.

65. Besson C. et al. Heart rate variability: methods, limitations and clinical examples// *Rev Med Suisse.* – 2020. – V. 16(701). – P.1432-1437.

66. Kiss O. et al. Detailed heart rate variability analysis in athletes// *Clin Auton Res.* – 2016. – V. 26(4):245-252. doi:10.1007/s10286-016-0360-z.

67. Sekiguchi Y. et al. Relationships between resting heart rate, heart rate variability and sleep characteristics among female collegiate cross-country athletes// *J Sleep Res.* – 2019. – V. 28(6). -P.12836. doi:10.1111/jsr.12836.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ И ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВИДОВ СПОРТА

В.И. Пустовойт¹, М.С. Ключников¹, Р.В. Никонов^{1*}, А.Н. Виноградов², М.С. Петрова³

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,

²ООО «МССГ», Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

CHARACTERISTICS OF THE MAIN INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN CYCLICAL AND EXTREME SPORTS ATHLETES

V.I. Pustovoit¹, M.S. Kljuchnikov¹, R.V. Nikonov¹, A.N. Vinogradov², M.S. Petrova³

¹Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia,

²MSSG LLC, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: sciproduction@yandex.ru

Аннотация

Оценка функционального состояния и адаптационных резервов организма спортсменов вызывает большой интерес в большинстве развитых стран мира. **Цель исследования.** Сравнение показателей variability сердечного ритма (BCP) у спортсменов циклических видов спорта, спортсменов-парашютистов и спортсменов-дайверов. **Материалы и методы.** Произведены пятиминутные записи BCP 318 спортсменов-мужчин циклических (бегуны на средние и длинные дистанции, биатлонисты) и экстремальных (парашютизм и дайвинг) видов спорта в возрасте от 23 до 32 лет, уровень спортивного мастерства не ниже первого разряда, с применением аппаратно-программного комплекса «Варикард 2.51». **Результаты.** С достоверностью ($p < 0.05$) было выявлено преобладание парасимпатических влияний у спортсменов циклических видов спорта, а именно: низкие значения показателей HR, AMoSDNN, AMo50, AMo7.8, SI, VLF, ULF, PLF, PVLF, LF/HF, VLF/HF, и высокие значения показателей R-R (Mean), Mo, TP, HF, PHF. Также выявлены наибольшие значения абсолютной и относительной мощности очень низкочастотного диапазона (VLF, TVLF, RVLF), наибольшие значения индексов LF/HF, VLF/HF у спортсменов-дайверов. **Заключение.** Результаты BCP показали статистически значимые ($p < 0.05$) отличия у спортсменов циклических видов спорта с высокой активностью автономного контура регуляции сердечного ритма и у дайверов со специфически сложной многоуровневой системой нейрогуморальной регуляции организма. BCP спортсменов циклических видов спорта демонстрирует способность адаптации организма к высоким аэробным нагрузкам в результате переключения регуляции сердечно-сосудистой системы на автономный контур с выраженным преобладанием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. BCP спортсменов-дайверов отражает напряженную адаптацию к основным агрессивным факторам, воздействующим в период водолазных погружений. Определение показателей BCP спортсменов циклических и экстремальных видов спорта позволяет оценить их функциональное состояние и, при условии разработки видоспецифичных критериев, прогнозировать динамику спортивных результатов.

Ключевые слова: спортсмены, циклические виды спорта, парашютисты, дайверы, variability сердечного ритма (BCP), аэробная выносливость.

Abstract

The evaluation of the functional state and adaptive reserves of the sportsmen is of great interest in most developed countries of the world. The purpose of the study is to compare heart rate variability (HRV) indicators in cyclical sports athletes, parachutists and divers. **Methods.** We made five-minute HRV recordings of 318 cyclical and extreme (parachuting and diving) sports athletes aged 23 to 32 years using the hardware and software complex "Varikard 2.51". **Results.** With confidence ($p < 0.05$), the predominance of parasympathetic influences in cyclical sports athletes was revealed, namely: low values of HR, AMoSDNN, AMo50, AMo7.8, SI, VLF, ULF, PLF, RVLF, LF/HF, VLF/HF, and high values of R-R (Mean), Mo, TP, HF, and RHF. The highest values of absolute and relative power of the very low frequency range (VLF, TVLF, RVLF), the highest values of the LF/HF, VLF/HF indices in athletes-divers were also revealed. **Conclusions:** HRV results showed statistically significant ($p < 0.05$) differences in cyclical sports athletes with high activity of the autonomous circuit of heart rate regulation and in divers with a specifically complex multi-level system of neurohumoral regulation of the body. HRV of cyclical sports athletes, characterized by the ability of the body to adapt to high aerobic loads as a result of switching the regulation of the cardiovascular system to an autonomous circuit with a pronounced predominance of the parasympathetic division of the autonomic nervous system. The HRV of diver athletes reflects a stressful adaptation to the main aggressive factors affecting the diving period. Determination of HRV indicators for cyclical and extreme sports athletes makes it possible to assess their functional state and, subject to the development of species – specific criteria, to predict the dynamics of sports results.

Key words: athletes; cyclical sports, parachutists, divers; heart rate variability (HRV), aerobic endurance.

Ссылка для цитирования: Пустовойт В.И., Ключников М.С., Никонов Р.В., Виноградов А.Н., Петрова М.С. Характеристика основных показателей variability сердечного ритма у спортсменов циклических и экстремальных видов спорта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 26-30.

Оценка функционального состояния и адаптационных резервов организма спортсменов вызывает большой интерес в большинстве развитых стран мира. На данный момент основным методом интегральной диагностики функционального состояния является анализ variability сердечного ритма (ВСР) [1-3]. Он позволяет оценивать текущую готовность атлета, скорректировать тренировочный цикл, оптимизировать постнагрузочное восстановление, определять эффективность реабилитации после перенесенных заболеваний, своевременно выявлять нарушения механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы, возникающие в результате переутомления и «перетренированности», а также подводить спортсмена высших достижений к соревнованиям в оптимальном функциональном состоянии. Одним из актуальных прикладных вопросов применения методики ВСР в спортивной медицине остается накопление массива данных ЭКГ обследуемых в оптимальном функциональном состоянии с определением средних значений показателей для описания нормы и возможных отклонений у спортсменов различных профилей подготовки.

Целью настоящего исследования было определение специфических для спортсменов экстремальных видов спорта характеристик ВСД. Задачами исследования были изучение variability сердечного ритма у спортсменов, занимающихся экстремальными видами спорта – парашютным спортом и дайвингом, сравнение полученных данных с аналогичными показателями у спортсменов циклических видов спорта, а также определение нормативных значений базовых характеристик ВСР, соответствующих оптимальному функциональному состоянию данных спортсменов.

Материалы и методы

Популяцией исследования были профессиональные спортсмены циклических (бегуны на средние и длинные дистанции, биатлонисты) и экстремальных (парашютизм и дайвинг) видов спорта – 318 человек мужского пола. Спортивная квалификация на момент обследования соответствовала первому взрослому разряду и выше. Средний возраст спортсменов циклических видов спорта составил 23 ± 2.4 года, парашютистов – 28 ± 3.1 года и спортсменов-дайверов – 29 ± 2.8 года. Дизайн исследования соответствовал Хельсинской декларации 2013 г. и утвержден решением этического ко-

митета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России от 18.10.2018 г. № 10/2.

Регистрация показателей ВСР осуществлялась на аппаратно-программном комплексе (АПК) «Варикард 2.51» с программой ISCIM 6.1 (Build 2.8) [4] и соответствовала стандартам как Европейского кардиологического общества, так и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [5]. Регистрацию кардиоинтервалов выполняли в состоянии покоя с 9 до 12 ч утра при прохождении углубленного медицинского обследования в положении сидя. Запись проводили в течение 5 мин. в шумоизолированном помещении при температуре воздуха 22 ± 1 °C. Одновременно оценивали показатели центральной гемодинамики (сердечный индекс, сердечный выброс, ударный объем, ударный индекс, показатели расхода энергии на передвижение 1 л крови) на аппаратно-программном комплексе «Глобус» с программным обеспечением «Глобус 8.9» [6].

В анализ данных не включали результаты обследования спортсменов, нарушающих режим приема пищи перед началом исследования. Все спортсмены на момент исследования были здоровыми, отдохнувшими, в состоянии максимальной работоспособности и функциональных резервов.

В ходе исследования определяли значение показателей временной области ВСР: частоту сердечных сокращений (HR, уд/мин) среднюю длительность интервала RR (Mean RR, мс); максимальную длительность интервала RR (XMax, мс), минимальную длительность интервала RR (XMin, мс), разность XMax-XMin (MxDMn), отношение XMax/XMin (MxRMn), квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов RMSSD, число пар кардиоинтервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, в процентах от общего числа кардиоинтервалов в массиве (pNN50), среднее квадратичное отклонение (SDNN, мс), коэффициент вариации (CV, %), дисперсию (D, мс²), моду (Mo, мс), амплитуду моды (AMoSDNN, %), амплитуду моды (AMo50, %), амплитуду моды (AMo7.8, %), показатель автокорреляционной функции (CC1), показатель автокорреляционной функции (CC0), индекс напряжения регуляторных систем (Si) по Р.М. Баевскому [1].

В частотном домене анализа ВСР вычисляли суммарную мощность спектра (TP, мс²), абсолютную мощность высокочастотного диапазона (HF, мс²), абсолютную мощность низкочастотного диа-

пазона (LF, мс²), абсолютную мощность очень низкочастотного диапазона (VLF, мс²), абсолютную мощность ультранизкочастотного диапазона (ULF, мс²), максимум высокочастотной составляющей (HFmx, мс²/Гц), максимум низкочастотной составляющей (LFmx, мс²/Гц), максимум очень низкочастотной составляющей (VLFmx, мс²/Гц), максимум ультранизкочастотной составляющей (ULFmx, мс²/Гц), период максимального спектра HF (HFt, мс²/Гц), период максимального спектра LF (LFt, мс²/Гц), период максимального спектра VLF (VLFt, мс²/Гц), период максимального спектра ULF (ULFt, мс²/Гц), относительную мощность высокочастотного диапазона (PHF, %), относительную мощность низкочастотного диапазона (PLF, %), относительную мощность очень низкочастотного диапазона (PVLF, %), отношение LF/HF, VLF/HF, индекс централизации (VLF+LF)/HF [1,4].

Результаты анализа ВСР вносили в табличный редактор Excel for Windows 2016 для последующей статистической обработки с помощью специализированного пакета статистических программ «KNIME 4.1.2» [7]. Для обработки данных выбрали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены средние значения параметров ВСР спортсменов с преобладанием автономных механизмов регуляции над центральными.

Анализ основных данных, представленных в таблице, показал значительное снижение активности сердечной деятельности по сравнению со среднепопуляционной нормой во всех обследуемых группах. У спортсменов циклических видов спорта регистрировали наиболее выраженную брадикардию, характеризующуюся уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем до 50.3 ± 5.1 уд/мин (на 8.5%), эти значения статистически значимо ($p = 0.031$) отличались от показателей в группе спортсменов, принимающих участие в экстремальных видах спорта. Характерное снижение ЧСС не расценивали как патологическое, так как сокращения сердечной мышцы осуществлялись с силой и глубиной, обеспечивающей гемодинамику, адекватную потребностям организма (сердечный выброс 6.2 ± 0.7 л/мин; сердечный индекс 3.2 ± 0.3 л/мин \times м²; ударный объем 117 ± 6.2 мл; ударный индекс 60.8 ± 3.5 мл/м²). Развитие брадикардии сопровождалось экономным расходом энергии на передвижение 1 л крови по сосудам (10.4 ± 0.3 Вт) в покое, в результате повышенной активности парасимпатического отдела нервной системы. У спортсменов экстремальных видов спорта регистрировали сбалансированную активность симпатического и парасимпатического отделов вегета-

тивной нервной системы на фоне сниженных значений ЧСС и повышенном ударного объема сердца (более 80 мл).

Сравнение показателей временной области во всех исследуемых группах спортсменов подтверждает уменьшение частоты сердечных сокращений с увеличением интервалов R-R, RMSSD, CV и Mo и существенным снижением AMo, SDNN, AMo50, AMo7.8 и SI по сравнению со среднепопуляционной нормой [8].

Анализ данных ВСР временного домена показал, что у представителей парашютного и подводного видов спорта достоверных различий нет, тогда как в частотном домене регистрировали значимые ($p < 0.05$) отличия показателей в группах спортсменов, принимающих участие в экстремальных видах спорта.

Высокие значения общей мощности спектра (TP - 8108.8 ± 3834 мс²) наблюдались у спортсменов циклических видов спорта, в основном за счет усиления дыхательных волн (HF, PHF). У этих представителей спорта отмечали снижение абсолютной мощности очень низкочастотного и ультранизкочастотного диапазонов с падением индексов LF/HF, VLF/HF (0.926 ± 0.5 и 0.5 ± 0.3 соответственно), что объясняется их высокой тренированностью.

Сравнение средних значений ВСР спортсменов циклических и экстремальных видов спорта показало значимые ($p < 0.05$) отличия в контурах регуляции, где для дайверов более характерна активность гипоталамо-гипофизарной системы, а для остальных атлетов - преобладание парасимпатического контура вегетативной нервной системы. Так, у спортсменов-дайверов отмечали минимальные значения общей мощности спектра и высокочастотного диапазона (TP 6835.2 ± 4415 мс², HF 2324 ± 1756 мс²), а общая мощность спектра формировалась за счет роста мощности очень низкочастотного и ультранизкочастотных диапазонов (VLF 1817.4 ± 3245.6 мс², ULF 1433.5 ± 2703.5 мс²). Выраженная активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у спортсменов циклических видов спорта развивается вследствие высокой интенсивности аэробных нагрузок во время тренировочных циклов (на выносливость) [2,3,8-10].

Известно, что гуморально-метаболическая система является самой медленной системой регуляции. Она связана с активностью как циркулирующих в крови гормонов, так и биологически активных веществ в самой ткани (тканевых гормонов). По мнению Ф. Шаффер и соавт., VLF отражает уровень основного обмена и показывает активность ренин-ангиотензиновой системы, участвующей в терморегуляции. Одними из основных эк-

Сравнительный анализ параметров variability сердечного ритма на АПК «Варикард 2.51» профессиональных спортсменов, циклических и экстремальных видах спорта ($M \pm m$)

Показатели ВСР	Спортсмены-циклики ($n=140$)	Парашютисты ($n=105$)	Спортсмены-дайверы ($n=73$)
HR, уд./мин.	50.3 ± 5.1	54.3 ± 4.8	53.3 ± 3.7
Mean, мс	1204.3 ± 130.3	1114.5 ± 108.5	1130 ± 81.6
XMax, мс	1405 ± 126.2	1300.6 ± 136.7	1300.3 ± 113.1
XMin, мс	942 ± 145.2	912 ± 115	920.5 ± 98.1
MxDMn, мс	463.3 ± 133.6	388.6 ± 116.6	379.8 ± 116.2
MxRMn	1.52 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.2
RMSSD, мс	106.7 ± 36.7	105.9 ± 42.3	109.7 ± 76
pNN50, %	56.4 ± 14.1	42.9 ± 17.1	44.5 ± 16.7
SDNN, мс	101.1 ± 26.7	99 ± 30.3	99.5 ± 50.9
CV, %	8.4 ± 2.2	9 ± 2.9	8.9 ± 4.6
D, мс ²	10935 ± 5701	10721 ± 7397	12479 ± 7976
Mo, мс	1226.3 ± 139.4	1121 ± 138.3	1137.4 ± 111
AMoSDNN, %	41.8 ± 6.8	45.7 ± 10.3	45.7 ± 10.2
AMo50, %	25.8 ± 7.5	31.1 ± 8.1	30.3 ± 8.3
AMo7.8, %	5.9 ± 1.4	6.5 ± 1.3	6.8 ± 1.4
CC1	0.6 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.75 ± 0.1
CC0	7.1 ± 4.4	6.8 ± 4.4	8.3 ± 5
SI	26.7 ± 15.1	40.61 ± 21.3	41.9 ± 21.7
TP, мс ²	8108.8 ± 3834	7422.6 ± 4074	6835.2 ± 4415
HF, мс ²	3285 ± 2090	2767.5 ± 2058.9	2324 ± 1756
LF, мс ²	2487.5 ± 1387	2583 ± 2107	2275.5 ± 1957.8
VLF, мс ²	1312 ± 821	1349.2 ± 1376.4	1817.4 ± 3245.6
ULF, мс ²	1170 ± 1026.7	1190.6 ± 1356	1433.5 ± 2703.5
HFmx, мс ² /Гц	117 ± 99.8	88.4 ± 85.7	90 ± 94
LFmx, мс ² /Гц	126.6 ± 113	133.6 ± 135.9	142.1 ± 270
VLFmx, мс ² /Гц	182.5 ± 118.9	166 ± 147.5	231.5 ± 230
ULFmx, мс ² /Гц	246.7 ± 219.4	234.7 ± 225	280.2 ± 287.9
THF, с	4.6 ± 1.1	4.8 ± 1.2	4.7 ± 1.1
TLF, с	12.8 ± 4.6	13.8 ± 5.1	14.6 ± 5.4
TVLF, с	50.9 ± 12.9	49.4 ± 13	47.7 ± 13.3
TULF, с	121 ± 40.9	119.5 ± 41.5	120.7 ± 43.9
PHF, %	45.6 ± 13.3	41.8 ± 16.3	39.2 ± 15.3
PLF, %	36 ± 10.5	38.9 ± 12.1	38.4 ± 12.1
PVLF, %	18.4 ± 8.3	19.2 ± 10.6	22.4 ± 11.2
LF/HF	0.926 ± 0.5	1.3 ± 1	1.3 ± 0.9
VLF/HF	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.6	0.8 ± 0.6

зогенных факторов водолазных тренировок являются низкая температура и высокая теплоемкость

окружающей среды, а также действие повышенного парциального давления кислорода [8].

Так, по данным анализа ВСР мы наблюдаем компенсаторную перестройку в организме спортсменов-дайверов, характеризующуюся повышением тонуса сосудов в результате активации механизмов барорецепторной регуляции в ответ на токсическое действие кислорода и постоянную интенсивную теплоотдачу, а также тяжелую физическую нагрузку, вызывающую активацию центральных механизмов регуляции и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это подтверждается повышением абсолютной и относительной мощности VLF и VLF/HF, со значительным снижением общей мощности спектра TP и HF.

Для определения уровня функционального состояния организма спортсменов имеют значения оценки активности нейровегетативной и гуморальной систем. Изменения равновесия вегетативной нервной системы в сторону влияния парасимпатического отдела обеспечивает оптимальное снабжение организма кислородом в покое и в период выполнения интенсивных физических нагрузок с минимальными энергозатратами, что способствует ускорению процессов восстановления спортсменов с минимальными тратами функциональных резервов атлетов [10].

Заключение

Результаты анализа ВСР показали статистически значимые ($p < 0.05$) отличия у спортсменов циклических и экстремальных видов спорта. Для спортсменов, тренирующихся на выносливость, характерна высокая активность автономного контура регуляции сердечного ритма, в то время как у дайверов и парашютистов, в подготовке которых преобладают комплексные тренировочные программы, наблюдается специфически сложная многоуровневая нейрогуморальная регуляция организма. Для спортсменов циклических видов спорта характерна адаптация организма к высоким аэробным нагрузкам в результате переключения регуляции сердечно-сосудистой системы на автономный контур с выраженным преобладанием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и соответствующими изменениями ВСР, в то время как ВСР спортсменов, занимающихся экстремальными видами спорта, отражает напряженную адаптацию к основным агрессивным факторам, воздействующим в период экстремальных нагрузок. Определение показателей ВСР спортсменов циклических и экстремальных видов спорта позволяет оценить их функциональное состояние и, при условии разработки видоспецифичных критериев, прогнозировать динамику спортивных результатов.

Литература

1. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма: физиологические основы и основные методы проведения. // *Cardiometry*. 2017; 10:66–76. [Baevskiy R M, Chernikova A G. Analysis of heart rate variability: physiological bases and main methods of conducting. // *Cardiometry*. 2017. – V. 10 – P. – 66–76. In Russian]. doi: 10.12710/cardiometry.2017.6676.
2. Ключников С.О. и др. Вегетативная нервная система при интегральной оценке функционального состояния спортсменов. В *Детская спортивная медицина. Авторские лекции по педиатрии*. // Москва: 2017. – С. 328–348. [Kljuchnikov S.O. et al. The autonomic nervous system in the integrated assessment of the functional state of athletes. In *Children's sports medicine. Author's lectures on Pediatrics*. // Moscow: 2017. – P. 328–348. In Russian].
3. Ключников М.С., Разумец Е.И. Мониторинг психофизиологического состояния спортсменов на учебно-тренировочных сборах. // *Спортивный психолог*. 2016. – Т.4. – №43. – С.16–21. [Kljuchnikov M.S., Razumecz E.I. Monitoring of the psychophysiological state of athletes at training camps. // *Sports psychologist*. 2016. – V.4. – №43. – P.16–21. In Russian].
4. Паскотинова Л.В., Семенов Ю.Н. Применение комплекса для обработки кардиоинтервалограмм и анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард 2,51», работающего под управлением компьютерной программы ISCIM 6.1 (Build 2.8), для коррекции вегетативных дисбалансов с использованием биологической обратной связи. // Патент RU 2317771. 27.02.2006 г. [Paskotinova L. V., Semenov Yu. N. Application of the complex for processing cardiointervalograms and analysis of heart rate variability "varikard 2.51", running under the control of the computer program ISCIM 6.1 (Build 2.8), for correction of vegetative imbalances using biofeedback. // Patent RU 2006110652. 10.10.2007 г. In Russian].
5. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng C. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. // *Europace*. – 2015. – V.17. – P. – 1341–1353. doi: 10.1093/europace/euv015.
6. Комплекс аппаратно-программный неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии КАП ЦГОСМ – «Глобус». Инструкция по применению; 2020. [Электронный ресурс]. [Hardware-software complex for noninvasive study of Central hemodynamics by the method of volumetric compression oscillometry CAP Chasm – "Globus". Instructions for use; 2020. In Russian]. URL: <http://gemodinamika.ru/>
7. Specialized package of applications "KNIME". Available at: «KNIME»; 2019. URL: <https://www.knime.com/knime-software/knime-analytics-platform/>
8. Shaffer F, Ginsberg J P. An overview of heart rate variability metrics and norms. // *Frontiers in Public Health*. 2017. – V.5. – P. 258–17. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
9. Brugada J. Electrocardiographic findings in athletes. // *Journal of the ESC Council for Cardiology Practice*. 2006. – V.4. – P.31 – 26.
10. Пустовойт В.И., Самойлов А.С., Ключников М.С. Скрининг-диагностика функционального состояния спортсменов-дайверов с преобладанием автономного типа регуляции. // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019. – Т. 21. – №2. – С. 320–329. [Pustovojt V.I., Samojlov A.S., Kljuchnikov M.S. Screening-diagnostics of the functional state of athletes-divers with the predominance of Autonomous type of regulation. // *Emergency medicine*. 2019. – V.21. – №2. – P.320–329. In Russian].

КОМБИНИРОВАННАЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ ПОСТАКНЕ

И.Г. Курганская¹, С.В. Ключарева², И.В. Черкашина¹

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург,

² ФГБУ «Северо-западный государственный медицинский университет» им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

A COMBINED HIGH-INTENSITY LASER THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH POST-ACNE ATROPHIC SCARS

I.G. Kurganskaya*¹, S.V. Kluchareva², I.V. Cherkashina¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russian Federation,

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

*E-mail: manga-85@mail.ru

Аннотация

Значительная распространенность и трудности коррекции патологических рубцов после акне актуализируют разработку эффективных технологий с включением высокоинтенсивной лазеротерапии, которые способны ускорить восстановление микрорельефа кожи.

Цель исследования: изучить эффективность комплексного применения высокоинтенсивной лазеротерапии (ВИЛТ) и пробиотиков у пациентов с атрофическими рубцами постакне различной давности и с сопутствующим кишечным дисбактериозом.

Методы: В исследование включено 58 пациентов с формирующимися (1-я группа, n=22) и зрелыми (3-я группа, n=36) рубцами. В обеих группах были выделены подгруппы пациентов с кишечным дисбактериозом (13 и 18 пациентов соответственно). У пациентов с формирующимися рубцами применяли гомогенный фототермолиз излучением длинноимпульсного Nd:YAG-лазера ($\lambda=1.064$ мкм) с последующим фракционным аблятивным фототермолизом CO₂-лазера ($\lambda=10.6$ мкм), а у пациентов со зрелыми рубцами – гомогенный фототермолиз длинноимпульсного Nd:YAG-лазера ($\lambda=1.064$ мкм) и плоскостную лазерную фотодеструкцию CO₂-лазером ($\lambda=10.6$ мкм). Использованы дерматоскопические методы оценки функциональных свойств кожи, оценка микробиоты кишечника и качества жизни пациентов.

Результаты. Выявлено улучшение функциональных свойств кожи в области рубцов, улучшение состояния микробиома кишечника и повышение показателей качества жизни по шкале ДИКЖ, более выраженное в группах пациентов с формирующимися рубцами по сравнению с группой пациентов со зрелыми рубцами.

Заклучение. Комплексное применение ВИЛТ и пробиотиков эффективно в коррекции преимущественно формирующихся атрофических рубцов постакне у пациентов с кишечным дисбактериозом.

Ключевые слова: атрофические рубцы; углекислотный лазер, длинноимпульсный неодимовый лазер, фракционный аблятивный фототермолиз, гомогенный фототермолиз, лазерная фотодеструкция, микробиом кишечника.

Abstract

Background. A wide-spread incidence and problems with the correction of post-acne pathological scars have stimulated the development of effective techniques with high-intensity laser therapy (HILT) which can accelerate skin microrelief restoration.

Objective: To study a therapeutic effect of combined application of high-intensity laser irradiation and probiotics in patients with atrophic post-acne scars of various ages and with concomitant intestinal dysbacteriosis.

Methods: 58 patients with forming (N=22) and mature (N=36) scars were studied in the selected subgroups of patients who had intestinal dysbacteriosis (13 and 18 patients, respectively). Homogeneous photothermolysis with long – pulsed Nd:YAG laser ($\lambda=1.064$ μm) beam followed by fractional ablative photothermolysis with CO₂ laser ($\lambda=10.6$ μm) light was used in patients with forming scars, while homogeneous photothermolysis with long-pulsed Nd:YAG laser ($\lambda=1.064$ μm) beam and planar laser photodestruction with CO₂ laser ($\lambda=10.6$ μm) light were used in patients with mature scars. The researchers assessed functional properties of the skin dermatoscopically, intestinal microbiota and patient's quality of life.

Results: Better functional properties of the skin in scar area, better intestinal microbiome as well as better quality of life by DIQL scale were more pronounced in the groups of patients with forming scars as compared to the group of patients with mature scars.

Conclusion: A combined approach with HILT and probiotics is more effective in patients with forming atrophic post-acne scars and intestinal dysbacteriosis.

Key words: atrophic scars, carbon dioxide laser, long-pulsed neodymium laser, fractional ablative photothermolysis, homogeneous photothermolysis, laser photodestruction, intestinal microbiome.

Ссылка для цитирования: Курганская И.Г., Ключарева С.В., Черкашина И.В. Комбинированная высокоинтенсивная лазеротерапия в комплексном лечении пациентов с атрофическими рубцами постакне. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2021; 1: 31-36.

Акне занимает восьмое место в общей структуре болезней и регистрируется у 3.9-9.4% населения планеты, преимущественно у подростков и молодых людей, частота проявления признаков у которых составляет 72.3-95.0% [1].

Хроническое воспаление на фоне развития высыпаний, механические повреждения кожи и эксфолиации часто приводят к формированию устойчивого симптомокомплекса, который Международный - Альянс по лечению акне (Global Alliance acne treatment) объединяет термином «постакне» [2]. Одним из ведущих элементов постакне являются рубцовые деформации, представленные атрофическими и гипертрофическими рубцами. При этом более чем у 80% пациентов верифицированы формирующиеся атрофические рубцы, которые локализованы преимущественно на коже лица.

Значительная распространенность рубцов постакне отрицательно влияет на качество жизни и психофизический статус пациентов, снижает уровень их социальной адаптации и самооценки [3]. В связи с этим обсуждается вероятная связь тяжелых форм акне и его осложнений с нарушениями нервной регуляции кожи по функциональной оси «мозг – кишечник – кожа». Нарушения деятельности кишечника, связанные с изменениями состава его микробиома, способны усилить воспалительные кожные реакции и развитие атрофических рубцов постакне [4-6].

Среди различных методов коррекции атрофических рубцов выделяют низко- и высокоинтенсивные. Методы первой группы включают микродермабразию, микронидлинг, локальную криотерапию, лекарственный ультрафонофорез [7-9]. Вторую группу составляют преимущественно неаблятивные и аблятивные методики высокоинтенсивной лазеротерапии (ВИЛТ), реализуемые в режиме «сплошного пятна» или фракционного воздействия, а также игольчатый радиоволновый термолифтинг и интенсивная импульсная фототерапия [10,11]. Нередко для достижения желаемого клинического эффекта проводят курсы процедур комбинированными методами воздействия с определенными интервалами между ними.

«Золотым стандартом» коррекции зрелых и формирующихся атрофических рубцов постакне является метод фракционного аблятивного фототермолиза, выполняемый с помощью CO₂-лазера [12]. Результатом фракционного лазерного воздействия является восстановление макрорельефа кожи. За счет

микрофракций в рубцовой и в окружающей её интактной ткани в процессе дальнейшей репарации кожных покровов постепенно происходит сглаживание границ рубцов, визуально определяется выравнивание «дна». Использование CO₂-лазера приводит к клинически выраженным результатам уже после первой процедуры у 50-80% пациентов [13] и дальнейшей реорганизации строения рубцов в течение 18 мес от начала лечения [14]. Актуальна разработка эффективных комбинаций углекислотного лазера с другими видами: неодимовым, на красителях и др., которые могут помочь значительно снизить риски побочных явлений, участвовать в реструктуризации и ускорении реэпителизации.

Несмотря на широкий арсенал медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции рубцов постакне, стандартизованные протоколы ведения таких пациентов с учетом клинико-морфологических характеристик не разработаны. Актуален поиск предикторов эффективности различных методов с учетом ряда базовых механизмов патогенеза акне. Восстановление баланса микрофлоры в органах желудочно-кишечного тракта в сочетании с традиционной терапией может способствовать значимому сокращению периода лечения акне и косвенно подтвердить связь развития дальнейшего симптомокомплекса постакне с состоянием микробиоты кишечника. Данные вопросы являлись предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить эффективность комплексного применения высокоинтенсивной лазеротерапии (ВИЛТ) и пробиотиков у пациентов с атрофическими рубцами постакне различной давности и с сопутствующим кишечным дисбактериозом.

Материалы и методы

В амбулаторных условиях обследовано 58 пациентов (44 женского пола и 14 мужского в возрасте от 17 до 40 лет, (медиана 29.6 ± 3.5 года), у которых были верифицированы атрофические рубцы постакне различных размеров и глубины, смешанного типа с преобладанием округлых и прямоугольных. Локализации рубцов: в области лица – у 39 (67%), в области лица и спины – у 19 (33%) пациентов.

Работа выполнена в дизайне проспективного observationalного когортного сравнительного исследования. В соответствии с требованиями биоэтической этики на участие в исследовании получено информированное согласие всех обследованных

лиц. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Критерии включения: возраст пациентов 16–45 лет; наличие атрофических рубцов, возникших после разрешения элементов акне; отсутствие противопоказаний для высокочастотной лазеротерапии; добровольное информированное согласие участников; высокая комплаентность (выполнение назначений врача) пациентов.

Критерии не включения: прием ретиноидов, а также их недавние (до 1 мес) местные аппликации; активные инсоляции; сопутствующие тяжелые соматические и инфекционные заболевания или состояния; беременность и лактация; злокачественные новообразования; общие противопоказания для физиотерапии; другие виды рубцов.

В зависимости от сроков выделены группы пациентов с формирующимися рубцами (1-группа, $n=22$) сроком существования до 1 года и зрелыми рубцами (2-я группа, $n=36$) с периодом формирования 1.2-4 года. Методом кластерного анализа в каждой из исследованных групп были выделены подгруппы пациентов с кишечным дисбактериозом (код по МКБ-Х К63.8) - 1-я подгруппа ($n=13$) и 2-я подгруппа ($n=18$).

Пациенты обеих групп были обследованы по протоколу в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с акне [15]. Клинические методы включали оценку фототипа кожи пациента, формы и количества рубцов, их ширины и глубины, наличия гиперемии, выраженности субъективных признаков (зуд, болезненность).

Инструментальные методы включали оценку функциональных свойств кожи с помощью многофункционального аппарата для диагностики Aramo SG (Южная Корея) (регистрационное удостоверение Росздравнадзора от 12.02.2015 №РЗН 2013/1253) по специализированной программе SkinXPPro (определение показателей влажности, жирности, чувствительности, микрорельефа кожи).

Микробиологические методы включали определение микробиоты толстой кишки у пациентов обеих групп. Качественную характеристику микрофлоры определяли по содержанию в фекалиях *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* типичных, *Escherichia coli* лактозонегативных, *Escherichia coli* с гемолитическими свойствами, *Staphylococcus aureus*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Протокол высокоинтенсивной лазеротерапии у пациентов 1-й группы включал на первом этапе процедуры гомогенного фототермолиза области рубцов. Использовали Nd:YAG-лазер Friendly light NEO (Aerolase, США, регистрационное удостоверение

Росздравнадзора от 22.09.2011, №ФСР 2011/11962) с длиной волны 1.064 мкм. Плотность энергии излучения составила в среднем 25-40 Дж·см⁻², длительность импульса 0.6 мс, использован коллимированный объектив 6 мм, частота повторения 1.5 Гц, по 1-3 прохода на одну область лечения. Непосредственно после первого этапа проводили фракционный аблятивный фототермолиз импульсами высокоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона ($\lambda=10.6$ мкм) с максимальной мощностью 3-5 Вт. Использовали газовый импульсный углекислотный лазер АЛМ-30-01 «Л'Мед-1» со сканером для косметологии СК-К-03 (регистрационное удостоверение Росздравнадзора от 09.09.2014, №ФСР 2014/1923).

У пациентов 2-й группы также выполняли процедуры гомогенного фототермолиза с помощью Nd:YAG-лазера, а затем плоскостную фотодеструкцию высокоинтенсивным инфракрасным излучением ($\lambda=10.6$ мкм) в аблятивном режиме с максимальной мощностью 3-5 Вт сфокусированным лучом диаметром 0.25-0.5 мм, генерируемым СО₂-лазером. Параметры комбинированной ВИЛТ в обеих группах рассчитывали индивидуально в зависимости от фототипа кожи. Продолжительность процедур комбинированной ВИЛТ составила в среднем 15-20 мин, курс – 3-4 процедуры, проводимых через 3-4 нед.

В связи с выявленной взаимосвязью степени тяжести акне с состоянием микробиоты кишечника и преморбидным фоном у пациентов с атрофическими рубцами 1-й подгруппы ($n=13$) и 2-й подгруппы ($n=18$) использовали пробиотики (бифидумбактерин форте, по 1 порошку утром и вечером, лакто-фильтрум по 2 таблетки 3 раза в день через 1-1.5 ч после еды). Курс терапии составил 1 мес.

Для оценки качества жизни пациентов использовали шкалу дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [16]. Эффективность ВИЛТ оценивали по критериям шкалы субъективной и объективной оценки рубцов пациентом и наблюдателем POSAS (Patient Observer Scar Assessment Scale), модифицированной для данного исследования, которая позволяет определить клинические характеристики и выраженность вызванного рубцами дискомфорта пациента [17].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0 for Windows. В связи с аномальным распределением параметров количественные данные представлены в виде медианы (Me), 25- и 75-го нижнего и верхнего квартиля (Q₅: Q₇₅), качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (n) и процентной доли (%). Непараметрические методы применяли для оценки статистической значимо-

Значения параметров функциональных свойств кожи, усл./ед., Ме (25%; 75%)

Показатели	Группы наблюдения (n=58)				Подгруппы наблюдения (n=31)			
	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=36)		1-я подгруппа (n=13)		2-я подгруппа (n=18)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Влажность, усл.ед.	26.5 (23.4; 28.1)	30 (27.8; 31.9)*	23.2 (20.7;24.9)	26.6 (22.6;29.4) *	26.7 (25.2;28.9)	29.4 (27.4;30.1)*	23.0 (21.6;24.7)	26.3 (22.2;26.2)*
Жирность, усл.ед.	29.4 (24.2;30.7)	23.5 (21.2; 25.4)*	27.5 (27.3; 31.1)	25.2 (24.7;28.9) *#	29.9 (26.7; 31.1)	24.7 (23.5; 26.3) *	28.7 (26.8;30.6)	26.2 (26.7;30.9) *#
Микрорельеф, усл.ед.	28.3 (26.8; 30.5)	24.5 (22.3;26.2)*	20.4 (17.4; 22.6)	17.3 (15.6; 20.1) *	27.8 (26.8;30.5)	23.7 (22.3; 26.2)*	21.3 (19.5;22.7)	20.6 (18.8; 21.2)
Чувствительность, усл.ед.	24.2 (21.2; 26.1)	23.3 (19.5; 24.2)	19.3 (17.3; 21.5)	18.6 (16.1;19.3)	25.3 (21.2;26.1)	24.6 (22.5;25.2)	21.3 (19.8;23.7)	20.9 (18.6; 22.4)

Примечание. * $p < 0.001$ между значениями до и после воздействия; # - межгрупповые различия в группах и подгруппах наблюдения статистически значимы при $p < 0.05$.

сти межгрупповых различий для двух несвязанных групп, с использованием критерия U -теста Манна - Уитни (Mann-Whitney U Test), Колмогорова - Смирнова, Вилкоксона, для сравнения качественных показателей - критерий Пирсона χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Под действием ВИЛТ выявлена значимая динамика показателей функциональных свойств кожи – повышение ее влажности, сглаживание рельефа, тенденция к снижению чувствительности кожи и жирности, что, вероятно, может быть связано с аддитивным себорегулирующим лечебным эффектом ВИЛТ (табл.1). При этом величины изменений регистрируемых показателей были более выражены в группе пациентов с формирующимися рубцами (1-я группа), чем в группе пациентов со зрелыми рубцами (2-я группа) и значимо отличались по динамике рельефа кожи ($p < 0.05$).

У пациентов с кишечным дисбактериозом под действием комбинации лазерного излучения высокой интенсивности и курса пробиотиков (1-я и 2-я подгруппы) динамика функциональных параметров кожи была также наиболее выражена у пациентов с формирующимися рубцами (1-я подгруппа) по сравнению с выборкой пациентов со зрелыми рубцами и значимо ($p < 0.05$) отличалась по степени коррекции рельефа. Различия параметров через 3 мес. после курса ВИЛТ были также статистически значимы ($p < 0.05$).

В группах сравнения пациенты отмечали более высокие темпы купирования основных симптомов, относительно большую степень разрешения визуальных и сенсорных проявлений. Пациенты подгрупп сравнения (с кишечным дисбактериозом) значительно чаще, чем пациенты групп сравнения (39% пациентов, против 17%, $\chi^2 = 10.55$; $p = 0.002$),

выражали удовлетворенность результатами терапии лишь только к 3-й процедуре. После комплексной ВИЛТ и курса пробиотиков у пациентов с кишечным дисбактериозом было выявлено улучшение состояния микробиоты толстой кишки (табл.2). Зарегистрировано значимое увеличение концентрации *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, наиболее выраженное в подгруппе пациентов с формирующимися рубцами. В обеих подгруппах к концу курса лечения значимо снижалась концентрация патогенных микроорганизмов *Clostridium spp.*, лактозонегативных и гемолитических *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Результаты оценки показателей качества жизни представлены в табл.3. Установлена зависимость между сроками существования атрофических рубцов и снижением показателей качества жизни, которые исходно были ниже в подгруппах пациентов с формирующимися рубцами по всем 6 показателям. При повторном опросе (по завершении курса лечения) отмечено повышение показателей качества жизни по всем шкалам. Получены достоверные отличия до и после лечения у пациентов обеих групп сравнения, более выраженные у пациентов с формирующимися рубцами. В группе пациентов со зрелыми рубцами, несмотря на численное снижение средних показателей качества жизни, достоверных межгрупповых различий по интегральному показателю суммы баллов не получено, что можно объяснить значительными сроками существования рубцов и высоким уровнем психофизической адаптации пациентов к их наличию.

Оценка эффективности ВИЛТ, выполненная по шкале POSAS, показала, что у пациентов с формирующимися атрофическими рубцами изменения функциональных свойств рубцов были более выражены, чем в группе со зрелыми рубцами. Эффективность ВИЛТ у пациентов с формирующимися рубцами, которую определяли по доле пациентов в обследованной выборке, у которых были достигнуты

Таблица 2

Состав микробиоты кишечника у пациентов с атрофическими рубцами, lg КОЕ/г (М (Q25;Q75))

Микроорганизмы	1-я подгруппа (n=13)		Вероятность	2-я подгруппа (n=18)		Вероятность
	до	после		до	после	
Bifidobacterium spp.	5.7 (5.5; 5.9)	6.4 (6.2;6,6)	W=-4.64;p=0.001	5.3 (5.1;5.5)	5.8 (5.6; 6.0)	W=-3.55;p=0.001
Lactobacillus spp.	5.0 (4.8; 5.2)	5.4 (5.2;5,6)	W=-4.55;p=0.001	4.7 (4.5; 4.9)	5.0 (4.8; 5.2)	W=-4.37;p=0.01
Clostridium spp.	0.7 (0.5; 0.9)	0.3 (0.2; 0,4)	W=-2.15;p=0.03	0.6 (0.4;0,5)	0.2 (0.1; 0.3)	W=-2.15;p=0.03
Enterococcus	3.9 (3.5; 4.3)	4.1 (3.8;4,4)	W=-1.39;p=0.16	3.6 (3.3;3,9)	3.8 (3.5; 4.1)	W=-0.22;p=0.82
Escherichia coli типичные	0.77 (0.69; 0.84)	0.92 (0.84;0,95)	W=-4.26;p=0.001	0.47 (0.3;0,69)	0.56 (0.49; 0.64)	W=-4.85;p=0.001
Escherichia coli лактозонегативные	1.2 (1.0; 1.4)	1,3 (1.1; 1.5)	W=-3.80;p=0.001	1.4 (1.2; 1.6)	1.5 (1.3; 1.7)	W=-3.32;p=0.001
Escherichia coli гемолитические	1.9 (1.7; 2.1)	0,5 (0,3; 0,7)	W=0.005;p=1.0	1.8 (1.5;2,1)	0.3 (0.1; 0.5)	W=0.002;p=1.0
Staphylococcus aureus	1.0 (0.7; 1.3)	0	W=-1.0;p=0.31	0.8 (0.6;1,0)	0	W=-0.8;p=0.21
Дрожжеподобные грибы рода Candida	1.7 (1.3; 2.1)	0	W=-2.93;p=0.003	1.4 (1.0; 1.8)	0	W=-2.26;p=0.003

Таблица 3

Показатели качества жизни пациентов с атрофическими рубцами, ДИКЖ, баллы

Показатели	Группы наблюдения (n=58)				Группы наблюдения (n=31)			
	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=36)		1-я подгруппа (n=13)		2-я подгруппа (n=18)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Симптомы и ощущения	1.9±1.2	0.6±0.4*	1.6±0.9	0.9±0.4*	2.1±1.8	1.7±0.7	1.4±0.8	1.0±0.6
Ежедневная деятельность	1.7±1.4	0.7±0.6*	1.9±0.8	1.1±0.9	1.9±1.7	1.3±0.6	2.1±0.9	1.5±0.5
Отдых (досуг)	1.5±1.3	0.5±0.6*	1.8±0.8	1.1±0.6	1.6±1.2	1.2±0.7	1.6±0.9	1.6±0.6
Работа и учеба	1.4±0.6	0.4±0.4*	1.7±0.5	0.9±0.4*	1.3±0.9	0.8±0.5	1.6±0.7	1.2±0.6
Межличностные отношения	3.2±1.1	0.8±0.6*	2.2±0.8	1.0±0.6*	3.2±1.3	2.5±0.7	2.9±0.9	2.8±0.7
Лечение	1.9±1.2	0.6±0.4*	2.1±0.7	1.1±0.6*	2.1±0.8	1.7±1.1	1.9±0.7	1.5±0.6
Сумма баллов	12.0±1.0	3.7±0.5*#	11.3±1.0	6.1±0.5*#	12.2±1.3	8.0±0.6*#	118±0.6	9.6±0.5#

Примечание. * $p < 0.001$ между значениями до и после воздействия; # - межгрупповые различия в группах и подгруппах наблюдения статистически значимы при $p < 0.05$.

клиническое улучшение или клиническая ремиссия, составила 88%, с зрелыми – 86%.

Заключение

Комбинированная ВИЛТ является эффективным методом коррекции атрофических рубцов кожи пациентов с постакне. Она значимо снижала проявления клинических симптомов: уменьшала размер рубцов, улучшала микро- и макрорельеф, увлажненность кожи, снижала уровень жирности и чувствительности кожи.

Применение фракционных и плоскостных методик ВИЛТ способствует формированию единой оптически ровной поверхности кожи, улучшению макрорельефа кожи в целом. Увеличение количества коллагеновых и нормализация строения эластиновых волокон в области лечебного воздействия способны улучшать тургор кожи, что приводит к уменьшению субъективных ощущений зуда и болезненности. Данные феномены более выражены у пациентов с исходным кишечным дисбактериозом при сочетании ВИЛТ с курсовой коррекцией микробиоты кишечника пробиотиками, что связано с увеличением

Пациенты с формирующимися рубцами постакне отмечали более высокие темпы купирования основных симптомов и большую степень разрешения визуальных и сенсорных проявлений заболевания при использовании комплексного лечения. Пациенты со зрелыми рубцами отмечали менее выраженное улучшение качества жизни.

Таким образом, комбинированная ВИЛТ углекислотным и длинноимпульсным неодимовым лазерами эффективна у пациентов с атрофическими рубцами постакне. Наиболее выраженные лечебные эффекты зарегистрированы в группах пациентов с формирующимися рубцами по сравнению с группой пациентов со зрелыми рубцами. В то же время наличие симптомокомплекса дисбактериоза кишечника требует коррекции, а применение пробиотиков в значительной степени повышает эффективность терапии и качество жизни пациентов.

Литература

1. Skroza N. et al. *Adult acne versus adolescent acne: a retrospective study of 1,167 patients* // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2018. – V. 11. – №. 1. – P. 21.
2. Porter J. E. et al. *Pilot study for the evaluation and adaptation of a Four Item-Acne-Scar Risk Assessment Tool (4-ASRAT): a resource to estimate the risk of acne-induced scars* // *F1000Research*. – 2020. – V. 9. doi: 10.12688/f1000research.23737.1.
3. Круглова Л. С., Самушия М. А., Талыбова А. М. *Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне* // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118. – №. 12. – С. 4-10. [Kruglova L. S., Samushia M. A., Talybova A. M. *Mental disorders, social maladjustment and quality of life of patients with acne and post-acne symptoms*. *J. Nevrol. Psychiatrist. Named after S. S. Korsakov (Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova)*. – 2018. – V. 118. – №. 12. – P. 4-10. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20181181214.
4. O'Neill A. M., Gallo R. L. *Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris* //

Microbiome. – 2018. – V. 6. – №. 1. – P. 1-16. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5.

5. Lee Y. B., Byun E. J., Kim H. S. *Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review* // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – V. 8. – №. 7. – P. 987. doi: 10.3390/jcm8070987.

6. Knackstedt R., Knackstedt T., Gatherwright J. *The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies* // *Experimental dermatology*. – 2020. – V. 29. – №. 1. – P. 15-21. doi: 10.1111/exd.14032.

7. Deflorin C. et al. *Physical management of scar tissue: A systematic review and meta-analysis* // *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. – 2020. – V. 26. – №. 10. – P. 854-865. doi: 10.1089/acm.2020.0109.

8. Разумов А.Н., Стародубов В.И., Пономаренко Г.Н. *Санаторно-курортное лечение: национальное руководство* // *М.: ГЭОТАР-Медиа*. – 2021. – С. 752. [Razumov A.N., Starodubov V.I., Ponomarenko G.N. *Sanatorium treatment: national guidelines (Sanatorno-kurortnoye lecheniye: natsional'noye rukovodstvo)* // *Moscow: GEOTAR-Media*. – 2021. – P. 752. In Russian]. doi: 10.33029/9704-6022-1-SKL-2021-1-752.

9. Kravvas G., Al-Niaimi F. *A systematic review of treatments for acne scarring. Part 1: Non-energy-based techniques* // *Scars, burns & healing*. – 2017. – V. 3. – P. 2059513117695312. doi: 10.1177/2059513117695312.

10. Kravvas G., Al-Niaimi F. *A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques* // *Scars, burns & healing*. – 2018. – V. 4. – P. 2059513118793420. doi: 10.1177/2059513118793420.

11. Уфимцева М.А. и др., *Методы клинической оценки и лечения атрофических рубцов постакне* // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – №. 2. – С. 166-166. [Ufimtseva M.A. et al. *Methods of clinical assessment and treatment of atrophic post-acne scars* // *Modern problems of science and education (Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya)*. – 2020. – №. 2 – P. 166-166. In Russian].

12. Tosti A. et al. *Acne Scars: Classification and Treatment (Second Edition)*. CRC Press. – 2019. – P. 191.

13. Elcin G., Yalici-Armagan B. *Fractional carbon dioxide laser for the treatment of facial atrophic acne scars: prospective clinical trial with short and long-term evaluation* // *Lasers in medical science*. – 2017. – V. 32. – №. 9. – P. 2047-2054. doi: 10.1007/s10103-017-2322-7.

14. Walia S., Alster T. S. *Prolonged clinical and histologic effects from CO2 laser resurfacing of atrophic acne scars* // *Dermatologic surgery*. – 1999. – V. 25. – №. 12. – P. 926-930. doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.99115.x.

15. *Клинические рекомендации Минздрава РФ по ведению пациентов с акне. Класс по МКБ-10: L70. Болезни кожи и подкожной клетчатки*. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: rubricator of clinical guidelines on the website <http://cnikvi.ru/clinical-guidelines-for-the-management-of-acne-patients>. ICD-10 class: L70. Diseases of the skin and subcutaneous tissue. (Klinicheskiye rekomendatsii) - 2020. In Russian].

16. Адаскевич В.П. *Диагностические индексы в дерматологии* // *М.: Мед. книга*. – 2004. – С. 165. [Adaskevich V.P. *Diagnostic index in dermatology (Diagnosticheskiye indeksy v dermatologii)*. *Moscow: Med Science*, 2004. - P.165. In Russian].

17. Vercelli S. et al. *Clinimetric properties and clinical utility in rehabilitation of postsurgical scar rating scales: a systematic review* // *International Journal of Rehabilitation Research*. – 2015. – V. 38. – №. 4. – P. 279-286. doi: 10.1097/MRR.000000000000134.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

Ю.Ю. Русецкий^{1,2}, У.С. Малявина^{1*}, Н.Д. Чучуева³, Ю.В. Горинова¹, О.И. Симонова^{1,3,4}, С.А. Горбунов²

¹ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва,

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

³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва,

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», Москва

ASSESSMENT OF PARANASAL SINUSES IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND DIFFERENT MICROBIOLOGICAL STATES

Y.Y. Rusetsky^{1,2}, U.S. Malyavina^{1*}, N.D. Chuchueva³, U.V. Gorinova¹, O.I. Simonova^{1,3,4}, S.A. Gorbunov²

¹National Medical Research Centre of Children Health, Moscow, Russia,

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

³Sechenov State Moscow Medical University, Moscow, Russia,

⁴Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

E-mail: kil.ru

Аннотация

Колонизация дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) утяжеляет течение муковисцидоза (МВ), ухудшает качество жизни и сокращает продолжительность жизни пациентов. Персистенция *P. aeruginosa* может влиять на течение воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП). **Цель исследования:** оценка состояния околоносовых пазух у детей разного пола и возраста с муковисцидозом (МВ) на фоне хронической персистенции *P. aeruginosa* и без нее. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 104 ребенка с МВ в возрасте от 5 до 17 лет. Диагноз МВ ставился на основании положительного потового текста и подтвержденного генотипа МВ. Наблюдаемые дети разделены на две группы по наличию или отсутствию у них персистенции *P. aeruginosa*. Пациентам обеих групп была выполнена компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух, результаты проанализированы с использованием модифицированной шкалы Lund – Mackay, произведено сравнение средних показателей между группами. **Результаты.** Все пазухи были представлены только у 16 (29,1%) из 55 детей I группы и у 11 (22,5%) из 49 пациентов II группы, в общем у 27 детей из 104, что составило лишь 25,9%. У большинства детей 54 (51,9%) не были представлены лобные пазухи при наличии клиновидных, еще в 3 наблюдениях (2,9%) отсутствовали клиновидные пазухи при наличии лобных. Отсутствие both, лобных и клиновидных пазух было выявлено у 20 детей (19,2%). Анализ компьютерных томограмм у детей изучаемых групп показал, что состояние ОНП у детей с МВ не зависит от пола и возраста ребенка. При этом, средний балл по модифицированной шкале Lund – Mackay у пациентов с хронической колонизацией *P. aeruginosa* был достоверно выше такового у пациентов без высева *P. aeruginosa* (1.32 ± 0.34 против 1.10 ± 0.46 ; $p < 0.05$). **Вывод.** Хроническая персистенция *P. aeruginosa* существенно ухудшает состояние ОНП у детей с МВ, что следует учитывать при формировании протокола лечения и прогнозировании результата.

Ключевые слова: околоносовые пазухи, хронический синусит, муковисцидоз, дети, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) worsens the course of cystic fibrosis (CF), reduces the quality of life as well as the life span. Persistent *P. aeruginosa* may influence inflammatory processes in the paranasal sinuses.

Purpose. To assess the state of paranasal sinuses in children of different age and sex having cystic fibrosis either accompanied or not by chronic *P. aeruginosa* infection.

Methods. A total of 104 children with CF, aged 5 - 17, were enrolled into the trial. CF diagnosis was put in case of positive sweat test and/or confirmed CF genotype. Patients were divided into two groups depending on presence or absence of *P. aeruginosa*. All patients had CT of their paranasal sinuses. The obtained findings were analysed by the modified Lund-Mackay scale. Mean values in both groups were compared. **Results.** Information about all paranasal sinuses was available only in 16 out of 55 children in Group 1 (29.1%) and in 11 out of 49 children in Group 2 (22.5%); in total, 27 children out of 104 that amounts only to 25.9%. In the majority of patients (n 54 - 51.9%), there were no frontal sinuses, while there were sphenoid sinuses; in three more cases (2.9%), there were no sphenoid sinuses while there were frontal ones. Neither sphenoid nor frontal sinuses were registered in 20 (19.2%) children. Assessment of CT images in comparing groups did not reveal any correlation between the state of paranasal sinuses and sex or age of children. At the same time, the modified Lund-Mackay scale in patients with chronic colonization of *P. aeruginosa* was significantly higher than in patients without *P. aeruginosa* growth (1.32 ± 0.34 versus 1.10 ± 0.46 ; $p < 0.05$). **Conclusion.** Chronic persistence of *P.*

aeruginosa considerably worsens the state of paranasal sinuses in children with CF. It should be considered when developing clinical protocols and predicting outcomes.

Key words: cystic fibrosis, children, paranasal sinuses, chronic sinusitis, *Pseudomonas aeruginosa*.

Ссылка для цитирования: Русецкий Ю.Ю., Малявина У.С., Чукуева Н.Д., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Горбунов С.А. Оценка состояния околоносовых пазух у детей с муковисцидозом при различном микробиологическом статусе. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 37-43.

Одним из проявлений муковисцидоза (МВ) является поражение околоносовых пазух (ОНП), отрицательно влияющее на качество жизни ребенка [1,2]. Ключевым звеном патогенеза хронического риносинусита (ХРС) при МВ является нарушение транспорта ионов хлора и бикарбоната через мембрану клеток эпителия, нарушение электролитного состава слизи и образование секрета повышенной вязкости. Это приводит к нарушению нормального дренирования ОНП и появлению гипоксии в них, развитию вторичной цилиарной дискинезии. При этом структура и частота биения ресничек при муковисцидозе не нарушены [2,3].

Возникший в результате синусит сопровождается хронической колонизацией патогенной микробиоты, включающей *Staphylococcus aureus*, нетипичные формы *Haemophilus influenzae* и, что особенно важно, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), которая имеет высокое сродство к слизистой оболочке дыхательных путей и также вносит свой вклад в нарушение мукоцилиарного клиренса (МЦК) [2,3].

Считается, что колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* утяжеляет течение муковисцидоза, ухудшает качество жизни и сокращает продолжительность жизни пациентов любого возраста [4-6].

Логично предположить, что персистенция *P. aeruginosa* будет влиять на течение воспалительного процесса в пазухах. Однако специальных исследований, посвященных выяснению этого влияния у детей, до сих пор не проводилось.

Целью нашей работы была оценка состояния околоносовых пазух у детей разного пола и возраста с муковисцидозом на фоне хронической персистенции *P. aeruginosa* и без нее.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование проведено в Национальном медицинском центре здоровья детей, который является одним из головных центров по муковисцидозу в РФ.

В исследование включено 104 ребенка с разными формами МВ в возрасте от 5 до 17 лет, которые регулярно госпитализировались в Центр

для наблюдения и коррекции терапии с января 2013 г. по январь 2019 г. Диагноз МВ ставился на основании положительного потового текста и подтвержденного генотипа МВ.

Наблюдаемые дети разделены на две группы по наличию или отсутствию персистенции *P. aeruginosa*.

Пациенты, у которых *P. aeruginosa* высевалась как минимум дважды в течение 1 года перед анализируемой компьютерной томографией (КТ), расценивались как имеющие хроническую персистенцию синегнойной палочки. Эти критерии косвенно совпадали с критериями хронической персистенции M. Ballmann и соавт [7].

В группу сравнения мы включили детей, не инфицированных ранее, т. е. у них *P. aeruginosa* никогда в жизни не высевалась в образцах мокроты или в мазках при откашливании.

Критериями исключения из исследования являлись сведения о высевах *P. aeruginosa*, но менее 2 раз за последний год, а также наличие в анамнезе хирургических вмешательств на ОНП.

Пациентам обеих групп была выполнена КТ околоносовых пазух, результаты проанализированы с использованием модифицированной шкалы Lund – Mackay (LM), произведено сравнение средних показателей между группами.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено местным комитетом по медицинской этике. Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено от обоих родителей / опекунов, а дополнительное согласие было получено от участника старше 15 лет.

Компьютерная томография

Компьютерная томография ОНП выполнялась всем детям согласно принятому в Центре протоколу комплексного обследования и динамического наблюдения. Исследование проводилось на станции Discovery 750 HD с использованием педиатрического низкодозного протокола с эффективной дозой 0.3 мЗв.

Дальнейшая оценка состояния ОНП проводилась путем подсчета баллов с использованием шкалы LM для хронического риносинусита.

Согласно этому инструменту сначала по шкале 0 до 2 оценивается каждая из 5 околоносовых пазух или групп пазух (верхнечелюстная, клиновидная и лобная пазухи, передние и задние клетки решетчатого лабиринта) на каждой из сторон. Оценка 0 соответствует отсутствию затемнения, 1 – частичному затемнению и оценка 2 – полному затемнению. Далее отдельным пунктом оценивается состояние остиомеатального комплекса (0 – проходим, 1 – частично проходим, 2 – заблокирован). Таким образом, минимальная сумма баллов 0, максимальная – 12 для каждой стороны и 24 балла в сумме [8-10].

Однако применение классической шкалы LM в педиатрической практике может привести к погрешности, так как у многих детей в силу возраста некоторые пазухи еще отсутствуют и количество оцениваемых элементов может быть разным. Поэтому мы применили модифицированную шкалу, согласно которой суммарный балл, полученный по шкале, делился на количество элементов.

Мы подсчитывали среднее значение баллов по каждой группе и сравнивали значения.

Микробиология

Микробиологическое исследование нижних дыхательных путей проводилось во время каждой госпитализации до начала курса антибактериальной терапии. Хроническим высевом считалось обнаружение *P. aeruginosa* как минимум дважды в течение года, предшествующего оцениваемой КТ [7].

Забор материала проводился натошак. Исследовалась откашливаемая мокрота.

Статистическая обработка

Данные, собранные в настоящем исследовании, были проанализированы с помощью SPSS для Windows версии 25.

Нормальность распределения по группам проверялась с помощью анализа описательной статистики и теста Шапиро – Уилка.

Оценка данных по шкале LM была представлена описательной статистикой, такой как сред-

нее значение и стандартное отклонение (SD), применялся параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, сопоставимость групп по полу сравнивалась с помощью *z*-критерия равенства долей. Критическим уровнем значимости считалось $p=0.05$.

Корреляция между баллом по шкале LM и возрастом была исследована с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Всего в исследование было включено 104 ребенка (табл. 1). Группы признаны сопоставимыми по полу (*z*-критерий равенства долей, $p=0,17$) и возрасту (*t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, $p=0.148$).

Как и ожидалось, не у всех детей в силу возрастных особенностей околоносовые пазухи были хорошо развиты (табл. 2). Все пазухи были представлены только у 16 (29.1%) из 55 детей 1-й группы и у 11 (22.5%) из 49 пациентов 2-й группы, в общем у 27 детей из 104, что составило лишь 25.9%.

У большинства детей – 54 (51,9%) не были представлены лобные пазухи при наличии клиновидных, еще в 3 наблюдениях (2,9%) отсутствовали клиновидные пазухи при наличии лобных. И лобные, и клиновидные пазухи отсутствовали у 20 детей (19.2%) (см. табл. 2). Примеры томограмм околоносовых пазух детей с муковисцидозом с различной представленностью пазух приведены на рис. 1.

Мы проанализировали возможную зависимость состояния ОНП от пола наблюдаемых детей (табл. 3). Выяснилось, что баллы по шкале LM у мальчиков и девочек с МВ статистически не отличаются, т. е. выраженность изменений в ОНП не зависела от пола ребенка.

Далее, мы попытались выявить корреляцию между состоянием ОНП и возрастом ребенка. Оказалось, что средний балл по шкале LM у детей с МВ не зависит от возраста ребенка (коэффициент корреляции Спирмена 0.047 при *p*-значении 0.637).

Таблица 1

Характеристика групп детей с МВ, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (ни одного высева <i>P. aeruginosa</i>)	2-я группа (стойкая персистенция <i>P. Aeruginosa</i>)	Всего
Число пациентов	55	49	104
Средний возраст, годы (<i>SD</i>)	9.59±3.84	10.79±4.48	10.15±4.18
Мальчики, <i>n</i> (% в группе)	22 (40)	15 (31)	55 (36)
Девочки, <i>n</i> (% в группе)	33 (60)	34 (69)	49 (64)

КТ -находки у детей с МВ

Параметр	1-я группа (ни одного высева <i>P. aeruginosa</i>)	2-я группа (стойкая персистенция <i>P. aeruginosa</i>)	Всего
СТ scan (<i>n</i>)	55	49	104
Все пазухи представлены, <i>N</i> (%)	16 (29.1)	11 (22.5)	27 (25.9)
Не представлены только лобные, <i>N</i> (%)	25 (45.5)	29 (59.2)	54 (51.9)
Не представлены только клиновидны, <i>N</i> (%)	2 (3.6)	1 (2)	3 (2.9)
Не представлены и лобные и клиновидные пазухи, <i>N</i> (%)	12 (21.8)	8 (16.3)	20 (19.2)
Модифицированный Lund Maskay score; среднее (<i>SD</i>)	1.10±0.46	1.32±0.34 *	1.21±0.42

**p*= 0.007 по сравнению с 1-й группой = 0.007.

Основной нашей задачей было выявить влияние хронической персистенции *P. aeruginosa* на выраженность воспалительных изменений в околоносовых пазухах.

Оказалось, что средние значения модифицированной шкалы LM статистически значимо (*p*=0.007) различаются между группами (см. табл. 2).

Таким образом, исследование показало, что состояние околоносовых пазух согласно модифицированной шкале LM у пациентов с хронической колонизацией *P. aeruginosa* было достоверно хуже такового у пациентов без высева *P. aeruginosa*.

На основании чего можно судить, что персистенция *P. aeruginosa* существенно ухудшает состояние ОНП у детей с МВ, что следует учитывать при формировании протокола лечения и прогнозировании результата?

Обсуждение

Муковисцидоз - тяжелое системное наследственное заболевание, сопровождающееся нарушением функции желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, являющееся важной медико-социальной проблемой у детей [1,2].

Ключевым звеном патогенеза при МВ является образование густого и вязкого секрета. Собираясь на поверхности слизистой оболочки, он нарушает такой важный процесс естественной антимикробной защиты, как МЦК, приводит к застою слизи и формирует питательную среду для патогенных микроорганизмов, среди которых *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococci*, анаэробы. Однако наиболее распространенными и во многом определяющими течение и прогноз заболевания являются *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Считается, что хроническая инфекция *P. aeruginosa* связана с более низким объемом фор-

мированного выдоха за одну секунду в детстве, более быстрым снижением объема выдоха, несмотря на оптимальное управление дыханием, более низким уровнем смертности и более короткой средней выживаемостью [6, 7].

Так, в исследовании T.W. Lee было показано, что пациенты с хронической инфекцией *P. aeruginosa* имеют более серьезные жалобы и изменения по данным радиологического исследования [5].

На основе генотипирования и фенотипической характеристики S.K. Hansen и соавт. исследовали и сравнивали разнообразие популяций *P. aeruginosa* в пазухах и нижних дыхательных путях. Установлено, что ОНП являются важной нишей для колонизации бактерий у многих пациентов. Авторы предположили, что ОНП служат своего рода нишей для адаптированных клонов *P. aeruginosa*, которые в последующем могут распространяться в легкие [6].

O. Ciofu и соавт. сравнивали генетическую однородность штаммов *P. aeruginosa* в ОНП и в лаваже из трансплантированных, ранее не инфицированных легких. Сходство генотипа микроорганизмов подтвердило, что при МВ ОНП стоит рассматривать в качестве основного резервуара патогенной микрофлоры [11]. Авторы считают, что своевременная санация ОНП консервативно или хирургически благотворно влияет на течение хронического бронхолегочного процесса.

При этом до сих пор в литературе существуют противоречия в отношении связи патогенной микрофлоры и состояния околоносовых пазух.

Так, в работе M.R. de Freitas и соавт. была установлена обратная корреляция, т. е. при более тяжелом течении МВ картина в ОНП была более благоприятна [12]. J. Rasmussen и соавт. показали отсутствие взаимосвязи между клиническими симптомами, данными КТ-ОНП и бактериальным составом отделяемого из ОНП [10].

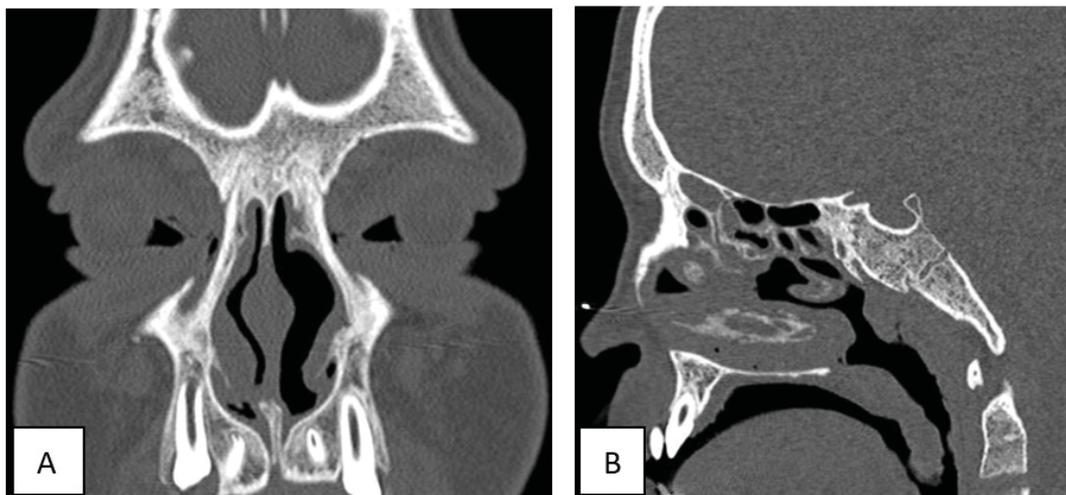


Рис. 1. Типичные томограммы детей с муковисцидозом с неразвитием лобных пазух (А – ребенок 13 лет, коронарная проекция); вместе лобных и клиновидных (В – ребенок 10 лет, сагиттальная проекция) пазух.

Наиболее полно различные аспекты состояния ОНП у детей с МВ представлены в работе М.С. Berkhout и соавт. Авторы подробно и методично проанализировали возможные связи между классами мутаций в CFTR гене, симптомами риносинусита, нарушением воздушности ОНП и микробиологическим составом носоглотки и нижних дыхательных путей. Всего в исследование было включено 58 детей [4].

Отсутствие корреляции между симптомами и баллом по шкале LM было выявлено в этой работе. Авторы также показали зависимость состояния пазух от типа мутации и не выявили различия между возрастом и состоянием пазух.

Наше исследование было сужено до изучения связи только двух переменных – состояния околоносовых пазух и наличия *P. aeruginosa* в бронхиальном лаваже. В то же время исследование включало 104 пациентов, что почти в 2 раза больше, чем в работе М. С. Berkhout и соавт. [4].

Забор микробиологических образцов из пазух у детей довольно травматичен. Поэтому мы выполняли посевы мокроты, исходя из показанного во многих статьях представления об идентичности флоры в нижних дыхательных путях и ОНП у детей с МВ [6, 13].

В представленном нами исследовании мы сравнивали состояние околоносовых пазух в «полярных» группах – у детей с хронической персистенцией *P. aeruginosa* и детей, у которых *P. aeruginosa* не была документально выявлена ни разу в жизни. Мы намерено исключили из исследования «промежуточные» случаи – детей с разовым высевам *P. aeruginosa* и пациентов, у которых персистенция не была подтверждена, как минимум двумя исследованиями за текущий год. Наши критерии колонизации соответствовали использованному ранее М. Ballmann и соавт. [7]. В их работе колонизация *P. aeruginosa* была определена как хроническая, когда 50% культур в течение 12 мес должны были быть положительными. При этом пациентов осматривали регулярно от 1 до 4 раз в год [7].

Одним из маркеров тяжести синусита является нарушение воздушности околоносовых пазух, оцененное по КТ. Общепринятым инструментом оценки состояния пазух и выраженности воспаления в них является шкала LM, которая позволяет путем подсчета суммы баллов оценить изменения в ОНП [8]. Данная методика зарекомендовала себя в том числе и при оценке эффективности лечения с детей с МВ [9].

Величина среднего балла по шкале LM у детей с МВ различного пола

Параметр	1-я группа (ни одного высева <i>P. aeruginosa</i>)		2-я группа (стойкая персистенция <i>P. Aeruginosa</i>)		Всего	
	м.	д.	м.	д.	м.	д.
Количество	22	33	15	24	37	67
Lund Mackay score (SD)	1.10 (0.41)	1.11 (0.50)	1.24 (0.39)	1.36 (0.32)	1.16 (0.40)	1.23 (0.43)
p-значение*	0.957		0.293		0.386	

* t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

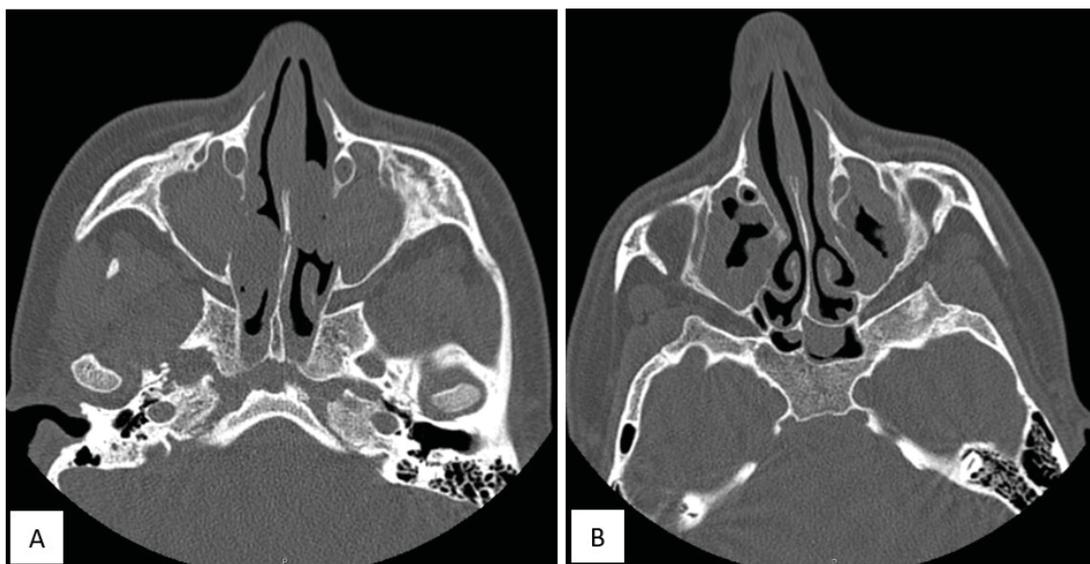


Рис. 2. Примеры томограмм детей с муковисцидозом, являющихся носителями синегнойной палочки (А) и без нее (В).

Так, В.А. До и соавт. использовали эту шкалу у детей с МВ, как в стандартном, так и в модифицированном варианте, для определения показаний к хирургическому вмешательству на ОНП. Авторы отметили высокую чувствительность (89.3%) и специфичность (69%) этого метода оценки ОНП [9].

Мы также использовали инструмент LM. Чтобы избежать ошибок оценки проходимости остиомеатального комплекса, мы не включали в исследования детей с послеоперационными изменениями анатомии околоносовых пазух.

Кроме того, при использовании шкалы LM у детей необходимо учитывать, что у многих из них пазухи еще полностью не развиты. Так, например, в нашей выборке все пазухи были представлены только у 16 (29.1%) из 55 детей 1-й группы и 11 (22.5%) из 49 пациентов 2-й группы, в общем у 27 детей из 104, что составило лишь 25.9%. Для точности результатов мы последовали примеру М. С. Verkhout и соавт. и применили модифицированную шкалу. Согласно этой методике, сначала каждый синоназальный элемент (пазухи и 2 остиометальных комплекса), оценивается от 0 до 2 баллов, затем все баллы суммируются, далее сумма делится на количество представленных у ребенка элементов [4].

Результаты нашего исследования показали, что состояние пазух не зависит от пола и возраста ребенка. При этом выявлено, что хроническая персистенция *P. aeruginosa* статистически значимо ухудшает состояние ОНП у детей с МВ по данным КТ при оценке по шкале LM.

Аналогичные результаты, только у взрослых, продемонстрированы в ретроспективном исследовании М. Manzini и соавт. [14]. При анализе

компьютерных томограмм 138 пациентов с МВ установлено, что более высокие показатели по шкале Lund – Maskau наблюдаются при хронической колонизации *P. aeruginosa*. Однако в тех случаях, когда авторы выполняли КТ ОНП дважды, дальнейшего ухудшения состояния ОНП на фоне персистенции *P. aeruginosa* не отмечалось.

Эти результаты могут означать, что необходимо обследовать пациентов с тяжелым МВ с *P. aeruginosa* более регулярно или широко на предмет патологии носовых пазух, чем пациентов с МВ без *P. aeruginosa*.

Заключение

Длительная персистенция *P. aeruginosa* в дыхательных путях у детей с муковисцидозом способствует более тяжелому течению воспалительного процесса в ОНП по данным компьютерной томографии.

Литература

1. Riordan J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA // *Science*. – 1989. – V. 245. – №. 4922. P. 1066–1073. doi:10.1126/science.2475911
2. Chabann M. R. et al. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2013. – V. 27. – №. 5. – P. 387–395. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3919
3. Wilson P. et al. Paranasal sinus pathogens in children with cystic fibrosis: do they relate to lower respiratory tract pathogens and is eradication successful? // *J Cyst Fibros*. – 2014. – V. 13. – №. 4. – P. 449–54. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.003
4. Berkhout M. C. et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis // *J Cyst Fibros*. – 2016. – V. 15. – №. 6. – P. 816–824. doi:10.1016/j.jcf.2016.03.004
5. Lee T. W. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients // *J*

Cyst Fibros. – 2003. – V. 2. – №. 1. – P. 29–34. doi: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8

6. Hansen S. K. et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection // *ISME J.* – 2012. – V. 6. – №. 1. – P. 31–45. doi: 10.1038/ismej.2011.83

7. Ballmann M., Rabsch P., von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis // *Thorax.* – 1998. – V. 53. – №. 9. – P. 732–737. doi: 10.1136/thx.53.9.732

8. Lund V. J., Mackay I. S. Staging in rhinosinusitis // *Rhinology.* – 1993. – V. 31. – №. 4. – P. 183–184.

9. Do B.A. et al. Lund-Mackay and modified Lund-Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2015. – V. 79. – №. 8. – P. 1341–1345. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.06.007

10. Rasmussen J et al. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients // *J Cyst Fibros.* – 2012. – V. 11. – №. 2. – P. 93–99. doi: 10.1016/j.jcf.2011.09.009

11. Ciofu O. et al. *aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have a similar adaptive mutation as isolates from chronically infected CF lungs // *J Cyst Fibros.* – 2013. – V. 12. – №. 6. – P. 729–736. doi:10.1016/j.jcf.2013.02.004

12. Freitas M. R. et al. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2013. – V. 79. – №. 4. – P. 480–486. doi: 10.5935/1808-8694.20130086

13. Lavin J., Bhushan B., Schroeder J. W. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2013. – V. 77. – №. 5. – P. 686–689. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.018

14. Manzini M. et al. Sinonasal computed tomography in pediatric cystic fibrosis: do we know the indications? // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2018. – №. 113. – P. 204–207. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.07.049

Источник финансирования: не указан.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Выражаем благодарность заведующей микробиологической лабораторией НМИЦ Здоровья Детей д.м.н. Лазаревой А.В. за помощь в написании лабораторной части данного исследования.

ОБОСНОВАНИЕ ТЕРМИНА «ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ» ПРИ ОПИСАНИИ КРОВОТОКА ПУЛЬПЫ ЗУБА В НОРМЕ, ЕГО ИЗМЕНЕНИЙ В ОТВЕТ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ И РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

И.О. Походенько-Чудакова*, Г.Г. Чистякова

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

BACKGROUNDING OF USING TERM «HEMOMICROCIRCULATION» WHEN DESCRIBING BLOOD FLOW IN THE TOOTH PULP IN HEALTHY STATE, ITS CHANGES AS A REACTION TO COMPOSITE FILLING MATERIALS AS WELL AS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES

I.O. Pohodenko-Chudakova*, G.G. Chistyakova

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

E-mail: ip-c@yandex.ru

Аннотация

Цель работы – на основании анализа научной литературы обосновать применение термина «гемомикроциркуляция» в описании кровотока пульпы зуба, как в норме, так и при его функциональных изменениях в ответ на использование композиционных пломбировочных материалов, а также при развитии необратимых процессов в пульпе.

Материалы и методы. Проанализировали источники информации за последние 10 лет, и основополагающие учебники, руководства, монографии без учета срока давности. Анализ осуществляли при помощи описательного метода.

Результаты. Кровоснабжение пульпы обильное. Сосуды входят в полость зуба через апикальное отверстие, а также ряд дополнительных отверстий, локализующихся на разных уровнях корня. Последние представлены 2-3 крупными и 1-3 мелкими артериолами. Кроме того, гемодинамику пульпы обеспечивают 1-2 венулы. В пульпе зуба присутствуют структуры, контролирующие кровоток. К ним относятся прекапиллярные сфинктеры, артериолярные дуги, венулярные дуги, ряд анастомозов (венуло-венулярные, артериоло-венулярные, артериоло-артериолярные, связывающие сосуды различных каналов корня зуба). Следует подчеркнуть, что отток жидкости из пульпы кроме артериол и венул обеспечивают и лимфатические сосуды. Лимфатические капилляры располагаются в периферическом и промежуточном слое. Их диаметр составляет 15-50 мкм.

Заключение. Результаты анализа являются обоснованием для использования термина «гемомикроциркуляция» при описании кровотока пульпы зуба в норме, а также при развитии воспаления.

Ключевые слова: гемодинамика; микроциркуляция; кровоток; пульпа зуба; артериолы; венулы; капилляры.

Abstract

Purpose. After analyzing available domestic and foreign literature, to justify the application of term «hemomicrocirculation» in the description of blood flow in the tooth pulp both in normal state and in functional changes after using composite filling materials as well as in irreversible processes in the pulp.

Material and methods. The authors have analyzed information sources for the last 10 years as well as basic manuals and monographs without any time-limitation period. The descriptive method was used for the analysis.

Results. Blood supply in the pulp is abundant. Blood vessels enter the pulp through the apical port as well as through several additional root apertures which are localized at different root levels. The latter are 2-3 large arterioles and 1-3 small arterioles. In addition, 1-2 venules support pulp hemodynamics too. In the tooth pulp, there are structures that regulate blood flow. They are precapillary sphincters, arteriolar and venular arches, several anastomoses (venulo-venular, arteriolo-venular, arteriolo-arteriolar anastomoses which connect vessels in various root canals). Lymphatic vessels are involved in the fluid outflow from the pulp too. Lymphatic capillaries are located in the peripheral and intermediate layers. Their diameter is 15-50 microns.

Conclusion. The analysis performed justifies the application of term «hemomicrocirculation» for describing blood flow in the tooth pulp both in healthy state and in inflammatory processes.

Key words: hemodynamics, microcirculation, blood flow, tooth pulp, arterioles, venules, capillaries.

Ссылка для цитирования: Походенько-Чудакова И.О., Чистякова Г.Г. Обоснование термина «гемомикроциркуляция» при описании кровотока пульпы зуба в норме, его изменений в ответ на использование композиционных пломбировочных материалов и развитие патологического процесса. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 44-50.

Введение. На современном этапе при определении влияния патологических процессов (кариес и его осложнения, заболевания периодонта) и тех или иных пломбировочных материалов на пульпу зуба и ее жизнеспособность все чаще используют исследование кровотока [1-3]. При этом, как правило, используют следующие термины: гемодинамика, интенсивность кровотока, микроциркуляция и т. д. В тоже время следует подчеркнуть, что указанные определения не являются синонимичными, а использование их как синонимов в отдельных ситуациях ведет к «подмене понятий» и формированию противоречивых мнений.

Гемодинамика представляет собой раздел науки, исследующий законы движения крови по сосудистой системе на основе принципов гидродинамики для определения причин и механизмов движения указанной биологической жидкости в сердечно-сосудистой системе [4, 5]. Она также является частью биофизики кровообращения, рассматривающей все физические процессы, происходящие в системе кровообращения, в том числе гидродинамических явлений (взаимозависимость между давлением, трением, вязкостью, сопротивлением и скоростью кровотока). Перечисленные показатели являются важнейшими характеристиками функционального состояния сердечно-сосудистой системы, исследование которых имеет как диагностическое значение, так и позволяет оценить эффективность примененных лечебных мероприятий [4, 6].

С давних времен и до настоящего момента показателем работы системы кровообращения принято считать сердечный выброс (СВ, Q) – объемную скорость кровотока [7, 8].

Оценка жизнеспособности пульпы с помощью теплового [1] или электрического тестирования [9, 10] ее чувствительности является сомнительной из-за ее субъективности, так как в действительности жизнеспособность ткани пульпы зависит от кровоснабжения, а не от нервной реакции [11, 12]. В связи с чем, методы оценки функционирования тканей челюстно-лицевой области, в том числе и полости рта связанные с определением наполнения их кислородом, являются наиболее объективным и информативными [13].

В тоже время в регуляции кровотока в пульпе принимают участие несколько систем. В-первых, вазоконстрикторная симпатическая адренергическая, во-вторых, вазодилаторная бета-адренергическая, в-третьих, вазодилаторная симпатическая холинергическая, в-четвертых, вазодилаторная антидромная, в-пятых, вазодилаторная аксон-рефлекс. Вопрос контроля парасимпатической нервной системы вазодилатор-

ной реакции сосудов пульпы на сегодня окончательно не решен [14].

Цель работы – на основании анализа научной литературы обосновать применение термина «гемомикроциркуляция» в описании кровотока пульпы зуба, как в норме, так и при его функциональных изменениях в ответ на использование композиционных пломбировочных материалов, а также при развитии необратимых процессов в пульпе.

Объекты и методы. Проанализировали источники информации как периодические за последние 10 лет, так и базовые учебники, руководства, монографии без учета срока давности. Анализ осуществляли при помощи описательного метода.

Результаты. Непосредственный обмен веществ между кровью и интерстициальной жидкостью в пульпе зуба осуществляется на уровне микроциркуляторного русла (МР). Фактически микроциркуляция в пульпарной камере начинается с деления артериол. Условно принято считать, что микроциркуляторное русло представлено сосудами, диаметр которых может составлять менее, чем 200 мкм. К ним относятся артериолы, метартериолы, основной канал, истинные капилляры, венулы, артериоловенулярные анастомозы. Современное понимание микроциркуляция предусматривает три основные составляющие: 1) движение крови по МР; 2) движение лимфы в начальных отделах лимфатической системы; 3) циркуляцию интерстициальной жидкости [15, 16].

Источники специальной литературы указывают на то, что пульпа обильно васкуляризирована [17]. На верхней челюсти кровоснабжение осуществляется из внутренней верхнечелюстной артерии (a. maxillaris interna) и верхнезадними альвеолярными артериями (aa. alveolaris superior et posterior). Трофика пульпы зубов верхней челюсти происходит через дентальные ветви верхней и задней альвеолярных артерий (rami dentalis aa. alveolaris superior et posterior), а зубов нижней челюсти – через ветви нижней альвеолярной артерии (rami dentalis a. alveolaris inferior). Сосуды проникают в пульпу через апикальное и дополнительные отверстия корня зуба. При этом они представлены: крупными артериолами (2-3) с диаметром 50-150 мкм; мелкими артериолами (1-3, в отдельных наблюдениях может быть 3-4); венулами (1-2), выходящими через дополнительные отверстия. В стенках артериол гладкие миоциты формируют 2 циркулярных слоя [18, 19].

В совокупности все перечисленные сосудистые структуры объединены в единую сеть [20, 21], которая и призвана обеспечивать гемомикроциркуляцию в пульпе.

Основной отличительной особенностью указанного сосудистого русла является малая толщи-

на их стенок по отношению к просвету [22]. Типичные артерии в пульпе отсутствуют, а имеющиеся артериальные сосуды как по структуре, так и размерам соответствуют артериолам [19]. Изложенное дает основание рассматривать кровеносное русло пульпы как единую микроциркуляторную систему зубодесневого комплекса. Составляющими элементами данной системы следует считать: артериолы, прекапиллярные артериолы (метаартериолы), капиллярное сплетение, посткапиллярные вены, собирательные вены, а также крупные вены [12, 18]. В тоже время в большинстве наблюдений отмечено, что артериолы, локализованные в корне зуба, образуют U-образные петли, участвующие в регуляции кровотока [23, 24].

Следующая особенность кровообращения пульпы зуба - давление в пульповой камере 20-30 мм рт. ст. Этот показатель превышает таковые имеющие место у других органов и тканей человека.

Скорость кровотока также представляет собой одну из отличительных характеристик. Ее показатель в сосудах пульпы выше при сравнительном сопоставлении, чем у других органов. Например, в артериолах он составляет 0.3-1.0 мм/с, в венах — 0.15 мм/с, а в капиллярах — 0.08 мм/с.

В пульпе зуба имеют место структуры регулирующие кровоток: прекапиллярные сфинктеры, артериолярные дуги, веноулярные дуги, веноулоулярные, артериоло-веноулярные, артериоло-артериолярные анастомозы, а также анастомозы, которые связывают сосуды различных корневых каналов [23, 25].

Прекапиллярные сфинктеры - последние короткие отделы прекапиллярных артериол. Их сужение или расширение определяет число функционирующих капилляров, а, следовательно, площадь их обменной поверхности. Сфинктеры функционируют по системе шлюзов. Если есть потребность в усилении кровотока, то они открываются, а если нет - происходит их вазоконстрикция. Это и является особенностью регионарного кровотока в пульпе зуба, которая заключена в жестких стенках пульпарной камеры. Однако при функциональных нарушениях кровоснабжение пульпы зуба не обесточивается, и регуляция кровотока осуществляется посредством артерио-венозных анастомозов, осуществляющих шунтирующую функцию [17].

В слое одонтобластов, как и непосредственно под ним находится сосудистое сплетение, состоящее из мелких сосудов и капилляров, анастомозирующих друг с другом [17, 26]. В коронковой пульпе моляров также имеются анастомозы. Их формируют сосуды, проникающие туда из корневой пульпы каналов зуба. Кроме указанных, в пульпе моляров присутствуют артериоловеноулярные ана-

стомозы, при участии которых происходит прямое шунтирование кровотока [23]. В состоянии покоя большая часть анастомозов не функционирует. Однако ситуация начинает резко изменяться при развитии воспаления — функция анастомозов и ее активность быстро нарастает с развитием процесса. Это объясняется тем, что при перепадах давления в пульповой камере кровь «сбрасывается» из артериального русла в венозное. Капилляры переходят в вены, выходящие из апекса. Они локализуются ближе к центру пульпы, а артериолы, напротив, оказываются расположенными по периферии. Число капилляров определяется количеством клеток в каждом конкретном участке, для которых они реализуют трофическую функцию. Капилляры, осуществляющие доставку питательных веществ для клеток, функционируют в соответствии с законом гидростатического и осмотического давления [27]. Питательные вещества направляются из кровеносного русла в клетку, а продукты распада (шлаки), скапливаются у нее внутри. Это стимулирует обмен жидкости между клеткой и капилляром за счет увеличения проницаемости. [28].

Кровообращение в сосудах диаметром до 100 мкм, обеспечивающих процессы обмена веществ между кровью и другими тканями организма, именуют микроциркуляцией [1, 29]. При этом микрососудистое русло обладает хорошими как адаптационным, так и компенсаторным потенциалами [23]. Ее морфологическую основу составляют: множество каналов, по которым осуществляется приток крови в отдельные сегменты; активное развитие в них капиллярной сети; присутствие артериовеноулярных анастомозов [30]. Последние призваны обеспечивать прямое шунтирование тока крови. Они отходят от артериол под углом прямым углом до их перехода в капиллярную сеть имеют вид небольших сосудов, продолжающихся в вены, диаметр которых составляет примерно 10 мкм. Большое число анастомозов располагается в корневой пульпе. Как было отмечено выше, их функциональная активность усиливается при раздражении пульпы, когда кроме выравнивания давления в пульповой камере, они способны «отводить» кровоток от участка поражения воспаления, где нарушается микроциркуляция и может возникать тромбоз, с последующим кровоизлиянием. При развитии пульпита, увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла ведет к отеку. Отек, в свою очередь негативно влияет на вены и лимфатические сосуды, сдавливая их и тем самым нарушая отток жидкости. Следствием указанных процессов могут быть некроз и гибель пульпы [24].

Кроме того, в оттоке жидкости из пульпы зуба участвуют и лимфатические сосуды [24, 31]. Лим-

фатические капилляры пульпы в начале имеют вид «мешкообразных» расширений, диаметр которых находится в пределах 15-50 мкм. Они находятся в периферическом и промежуточном слоях пульпы. Для них характерна тонкая эпителиальная выстилка с широкими межклеточными «щелями», размер которых составляет более 1,0 мкм. Следующая особенность - отсутствие базальной мембраны на значительном протяжении. При этом эндотелиальные клетки «отдают» длинные выросты по направлению к окружающим структурам. В цитоплазме эндотелиоцитов расположено большое число микропиноцитозных пузырьков. Капилляры окружает тонкая сеть ретикулярных волокон [19]. Во время развития воспаления лимфатический отток интенсифицируется. Это проявляется увеличением лимфатических капилляров, расширением «щелей» между эндотелиальными клетками и уменьшением числа микропиноцитозных пузырьков [30].

Функционирование и регуляция микрососудистого русла пульпы зуба осуществляется следующим образом. Через апикальное отверстие корня и его добавочные каналы в полость входят толстые пучки нервных волокон, как миелиновых, так и безмиелиновых. Их число варьирует в пределах от 200-700 до 1000-2000. Безмиелиновые волокна преобладают их доля составляет 60-80% [22].

Нервные волокна располагаются вместе с артериолами на всем их протяжении, что и составляет основу сосудисто-нервного пучка зуба. В корневой пульпе абсолютное большинство нервных волокон присутствует в виде пучков, направляющихся вверх. Они, достигая уровня коронки, расходятся веерообразно к периферии пульпы, формируя пучки, для которых характерна сравнительно прямая направленность и постепенное истончение в сторону дентина [32]. По периферии пульпы, а именно, во внутренних участках промежуточного слоя, основная часть волокон утрачивает миелиновую оболочку, ветвится и сплетается друг с другом. При этом одно волокно образует не меньше чем 8 терминальных ответвлений. Описанная сеть нервных окончаний представляет собой субодонтобластическое нервное сплетение. От него отходят волокна, которые направляются к периферическим отделам пульпы, где они соприкасаются с одонтобластами. Часть из них завершаются терминальными ветвлениями на уровне границы пульпы и преддентина (10%), а другая часть проникает в дентинные трубочки [22].

Следует подчеркнуть, что артериолы получают более интенсивную вазомоторную иннервацию, чем вены. К вазомоторным нервам относят немиелинизированные нервные окончания. Для иннервации артериол пульпы характерно глубокое

проникновение нервных окончаний в стенку сосуда. Это позволяет обеспечивать эффективную регуляцию кровотока как при физиологических, так и при развитии патологических процессов и играет ведущую роль в обеспечении жизнеспособности рассматриваемой структурной единицы, а, следовательно, и зуба в целом [23].

В сосудистой стенке подавляющего числа артериол и отдельных венул гладкие миоциты пребывают в состоянии постоянного частичного сокращения, что, как было доказано в эксперименте, определяет тонус сосудов пульпы зуба [33]. При этом сократительная активность мышечных клеток и скорость кровотока определяется многими факторами (гормонами, нейромедиаторами, а также локальными регуляторными молекулами). На артериолах пульпы располагается внушительное число терминальных нервных волокон. Симпатические адренергические нервные терминалы продуцируют норадреналин, который связывается с альфа- и бета-адренорецепторами гладких миоцитов. Активация альфа-адренорецепторов обеспечивает сужение просвета сосудов и, напротив, возбуждение бета-адренорецепторов влечет за собой расширение сосудов. Нейропептид Y, дислоцирующийся вместе с норадреналином, также оказывается способным обеспечивать сужение сосудов пульпы. В тоже время холинергические нервные волокна продуцируют ацетилхолин. Он и располагающийся совместно в нервных волокнах вазоактивный интестинальный полипептид, вызывают расширение сосудов. Чувствительные безмиелиновые нервные окончания в ответ на раздражение высвобождают вещество P и пептид, связанный с кальцитониновым геном, которые способны вызвать расширение сосудов пульпы зуба – сенсорную вазодилатацию, а также увеличить их проницаемость [18, 34].

Под понятием сосудистый тонус, как правило, понимают постоянное напряжение стенок кровеносных сосудов, способное противостоять растяжению последних под воздействием давления крови. Сосудистому тону принадлежит основная роль в регуляции регионарного кровотока, так как именно он определяет размер радиуса сосудов. На показатель сосудистого тонуса влияет уровень активности отдельных гладкомышечных клеток того или иного региона сосудистой сети. Гладкая мускулатура сосудистой стенки способна сохранять активное напряжение в течение длительного времени. При этом в абсолютном большинстве сосудов присутствует некоторое количество гладкомышечных клеток пейсмекеров, спонтанно деполяризующихся и возбуждающих прилежащие клетки. В тоже время сокращения клеток пейсмекеров находится вне зависимости от иннервации сосу-

да и имеет место даже при его денервации. Поэтому даже пребывая в состоянии покоя, сосудистая стенка всегда будет испытывать некоторое напряжение - миогенный базальный тонус. Напряжение большинства сосудов в покое определяет не только базальный тонус. Непосредственное отношение к этому имеет сокращение гладкомышечных клеток под воздействием сосудосуживающих им пульсов, поступающих по системе симпатических нервных волокон. Это состояние сосудов именуют тонусом покоя [15, 24].

Сосудодвигательные волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы. Степень сокращения мышц сосудов определяет частота импульсов в эфферентных сосудодвигательных нервах. При отсутствии тонической импульсации по сосудосуживающим нервам, вазодилатация ограничивается базальным миогенным тонусом сосудов. Исходя из изложенного очевидно, что результирующий сосудистый тонус может быть изменен по отношению к тонусу покоя как в сторону вазоконстрикции, так и в сторону вазодилатации. Гуморальную регуляцию процесса представляет множество биологически активных веществ, способных путем воздействия на специфические рецепторы мембран эндотелиоцитов и гладких миоцитов оказывать влияние на сосудистый тонус и проницаемость стенки сосуда. Эффект воздействия катехоламинов на миоциты сосудистой стенки находится в прямой зависимости от количества и соотношения в ней альфа- и бета-адренорецепторов. Возбуждение альфа-адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, а бета-адренорецепторов - вазодилатацию. Норадреналин действует преимущественно на альфа-адренорецепторы, а адреналин - на альфа- и бета-адренорецепторы. При этом следует помнить, что в большинстве сосудов присутствуют оба типа рецепторов. В ситуации преобладания альфа-адренорецепторов, адреналин вызывает их вазоконстрикцию, а при преобладании бета-адренорецепторов происходит дилатация. В физиологических концентрациях адреналин вызывает вазодилатацию, а в высоких способен вызвать вазоконстрикцию [15, 22].

На тонус сосудов пульпы также способны оказывать воздействие ненейральные механизмы, опосредованные следующими биологически активными веществами: способствующий расширению - оксид азота (NO); способствующие сужению - эндотелины, вырабатываемые эндотелием. Одонтобласты коронковой части выделяют оксид азота и, таким образом, принимают участие в паракринной регуляции гемодинамики пульпы зуба [35]. При развитии воспалительного процесса, выделяются простагландины и брадикинин, вызыва-

ющие расширение сосудов, увеличение их проницаемости и в последующем ведущие к повышению гидростатического давления в пульпе зуба [30].

Из изложенного очевидно, что иннервация и кровоснабжение оказывают определяющее влияние на регуляцию и интенсивность обмена веществ в пульпе зуба, что и является основой для обеспечивающей способности купировать асептические и инфекционные очаги, инкапсулировать патологические участки и образовывать дентинные мостики, представляющие собой демаркационную линию на границе здоровой и пораженной ткани. Следует подчеркнуть, что уровень васкуляризации пульпы обеспечивает высокую поглотительную способность клеток эндотелия сосудов, представляющих один из резервных механизмов тканевой защиты, являющийся весьма значимым в условиях развития и течения воспалительной реакции [36].

Заключение. Изложенный материал убедительно свидетельствует, что сосудистая сеть пульпы (артериолы, венулы, лимфатические сосуды), обеспечивающая трофику и интенсивность метаболизма всех тканей зуба, представляет собой единую стройно регулирующую микросистему, паракринной функционирующую в замкнутом пространстве, имеющую определенные отличительные признаки от других сосудистых систем органов и тканей человека, что и является объективным обоснованием для использования термина «гемомикроциркуляция» в описании кровотока пульпы зуба в норме, при его изменениях обусловленных использованием композиционных пломбирочных материалов, а также при развитии патологических процессов.

Литература

1. Оформить список литературы согласно требованиям журнала. Зеленым выделено в качестве примера.
2. Смирнова А. В., Кузьмина Д. А. Оценка состояния микроциркуляции тканевой пародонта и пульпы зубов при локализованном пародонтите травматического характера // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. - 2016. - № 6 (97). [Smirnova A.V., Kuz'mina D.A. Assessment of microcirculation in the periodontal tissue and dental pulp in localized periodontitis of traumatic origin // Bulletin of the Novgorod State University. - 2016. - № 6 (97). In Russian].
3. Дмитриенко Н.Ю., Саран Л.Р., Кириенкова Е.А. Оценка микроциркуляции в пульпе постоянных зубов с несформированными корнями с помощью ультразвуковой доплерографии после лечения методом прямого покрытия биоактивными материалами // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2018. - Т. 17. - № 2. [Dmitrienko N.D., Sarap L.R., Kirienkova E.A. Evaluation of microcirculation in the pulp of immature permanent teeth by ultrasound Doppler after direct pulp capping with bioactive materials. // Regional Blood Circulation and Microcirculation (Reg. Blood Circulat. and Microcirculat). - 2018. - V. 17. - № 2. In Russian]. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-26-29.
4. Hoseinifar R. et al. Histological Evaluation of Human Pulp Response to Direct Pulp Capping with MTA, CEM Cement, and

Biodentine //Journal of Dentistry. – 2020. – V. 21. – № 3. – P. 177. doi: 10.30476/DENTJODS.2019.81796.0.

5. Физиология человека и животных: учебник. Под ред. Д.Л. Теплового. Астрахань: АГУ, Издательский дом «Астраханский университет». – 2017. P. 336. [Human and animal physiology: textbook. Editor Teply D.E. Astrakhan: ASU, Publishing House «Astrakhan University». – 2017. P. 336. In Russian].

6. Мельник С.Н., Мельник В.В. Особенности показателей сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения //Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 60. – № 2. – С. 80–85. [Melnik S.N., Melnik V.V. The features of the indices of cardiovascular system of students with different types of self-regulation of blood circulation //Health and Ecology Issues (Health and Ecol. Iss.). – 2019. – V. 60. – № 2. – P. 80–85. In Russian].

7. Lusha X., Hester L.R. Cardiovascular responses to exercise. *Morgan & Claypool Life Sciences*; 2017. 135 p.

8. Михневич К.Г. Мощность кровотока //Медицина неотложных состояний. – 2014. – Т. 62. – № 7. – С. 134–137. [Mikhnevich K.G. Circulation capacity //Emergency Medicine (Emergen. Med.). 2014; 62(7): 134-7. In Russian].

9. Хомяков Г.К. Индекс эффективности кровообращения как метод контроля оптимизации физической нагрузки //Ученые записки ун-та П.Ф. Лесгафта. – 2017. – Т. 147. – № 5. – С. 182–184. [Homyakov G.K. Index of efficiency of blood circulation as a method of control for optimization of physical load //Uchenye Zapiski Universiteta im. P.F. Lesgafta (Uch. Zapiski Univer. im. P.F. Lesgafta). 2017; 147(5): 182-4. In Russian].

10. Макеева И.М., Волков А.Г., Прикул В.Ф., Дикопова Н.Ж., Аракелян М.Г., Макеева М.К., Ручкин Д.Н. Эффективность электроодонтодиагностики с помощью различных видов тока //Стоматология. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С. 34–37. [Makeeva I.M., Volkov A.G., Prikuls V.F., Dikopova N.Zh., Arakelyan M.K., Ruchkin D.N. The efficacy of electroodontodiagnosis by means of various types of current. //Stomatologija (Stomatology). 2018; 97(6): 34-7. In Russian]. doi: 10.17116/stomat20189706134

11. Иващенко В.А., Кириш К.Д., Адамчик М.В. Эффективность лечения острого очагового пульпита консервативным методом разработанной стоматологической лечебной прокладкой //Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 50–54. [Ivashchenko V.A., Kirsh K.D., Adamchik M.V. Efficiency of treatment of acute focal pulpitis by a conservative method developed by a dental treatment pad //Health and Education Millennium (Health and Edu. Millen.). 2018; 20(1): 50-4. In Russian]. doi: 10.26787.nydha-2226-7425-2018-20-1

12. Bruno K. F. et al. Oxygen saturation in the dental pulp of permanent teeth: a critical review //Journal of endodontics. – 2014. – Т. 40. – № 8. – С. 1054–1057.

13. Lambert P. et al. Reference values for pulp oxygen saturation as a diagnostic tool in endodontics: a systematic review and meta-analysis //Restorative Dentistry & Endodontics. – 2020. – Т. 45. – № 4. doi: 10.5395/rde.2020.45.e48

14. Рубникович С.П. Лазерно-оптическая диагностика болезней периодонта и обоснование методов их лечения //Стоматолог. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 15–19. [Rubnikovich S.P. Laser-optical diagnostics of periodontal diseases and justification of their treatment methods //Dentist (Dent.). 2012; 1(4): 15-9. In Russian].

15. Rechenberg D. K., Galicia J. C., Peters O. A. Biological markers for pulpal inflammation: a systematic review //PloS one. – 2016. – Т. 11. – № 11. – С. e0167289. doi: 10.1371/journal.pone.0167289

16. Козлов В.И. Современные клинко-морфологические аспекты изучения //Вестник РУНД. – 2011. – № 3. [Kozlov V.I. The system of microcirculation: clinical and morphological aspects of investigation //RUDN Journal of Medicine (RUDN J. of Med.). 2011; 3: 17-20. In Russian].

17. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: ко-

лебания, информация, нелинейность. М.: ЛИБРОКОМ, 2013. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity. Moscow: LIBROCOM. 2013. In Russian].

18. Сирак С.В., Вафиади М.Ю., Неминущая Е.Г., Копылова И.А. Морфологические особенности кровоснабжения и иннервации пульпы зуба при кариесе эмали и дентина //Медицинский вестник Северного Кавказа (Мед. вестник Северного Кавказа). – 2018. – Т. 13. – № 1.1. – С. 93–96. [Sirak S.V., Vafiadi M.Yu., Neminushchaya E.G., Kopylova I.A. Morphological features of blood supply and innervation of the tooth pulp with caries of enamel and dentin //Medical News of the North Caucasus (Med. News of the North Caucasus). 2018; 13(1.1): 93-6. In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13026

19. Ярош А.И., Шерстенникова А.К. Гемодинамика пульпы //Материалы VII Международ. студ. науч. конф. «Студенческий научный форум». – 2015. – Режим доступа: <http://scienceforum.ru/2015/article/2015008611> . – Дата доступа: 20.11.2020. [Jarosh A.I., Sherstennikova A.K. Hemodynamics of the pulp. Available at: <http://scienceforum.ru/2015/article/2015008611> (accessed 20.11.2020). In Russian].

20. Быков В.Л. Частная гистология (краткий обзорный курс): учебник для студентов мед. ВУЗов, интернов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей различных специальностей. СПб.: СОТИС. – 2016. – 304 с. [Bykov V.L. Private histology (short overview course): textbook for students of med. Universities, interns, clinical residents, postgraduates and doctors of various specialties]. St. Petersburg: SOTIS, 2016; 304. In Russian].

21. França C. M. et al. 3D-imaging of whole neuronal and vascular networks of the human dental pulp via CLARITY and light sheet microscopy //Scientific reports. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 1–10. doi: 10.1038/s41598-019-47221-5

22. Al-Hassiny A. et al. Vascularity and Angiogenic Signaling in the Dentine-Pulp Complex of Immature and Mature Permanent Teeth //European endodontic journal. – 2019. – Т. 4. – № 2. – С. 80–85. doi: 10.14744/ej.2019.26349

23. Быков В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 624 с. [Bykov V.L. Histology and embryonic development of organs of oral cavity of man. Moscow: GEOTAR-Media. 2014; 624. In Russian].

24. Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Стюф Я.В. Кровоснабжение пульпы зуба. Методы исследования состояния пульпы зуба. Часть 2 //Пародонтология. – 2007. – Т. 42. – № 1. – С. 55–60. [Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Stuf Ya.V. Blood supply of dental pulp. Methods of research of a condition of dental pulp. Part 2 //Parodontologiya. 2007; 42(1): 55-60. In Russian].

25. Сирак А.Г., Щетинин Е.В., Сирак С.В., Вафиади М.Ю., Адамчик А.А., Кобылкина Т.Л. Патофизиологические и гистологические изменения в сосудистой сети пульпы зуба при ее девитализации //Российский стоматологический журнал (Рос. стом. журн). – 2016. – Т. 20. – № 6. – С. 305–308. [Sirak A.G., Shchetinin E.V., Sirak S.V., Vafiadi M.Yu., Adamchik A.A., Kobylkina T.L. Pathophysiological and histological changes in the vasculature of the dental pulp devitalization. // Russian Journal of Dentistry (Rus. J. Dent.). 2016; 20(6): 305-8. In Russian]. doi: 10.18821/1728–2802.2016; 20(6): 305-308

26. Iijima T., Zhang J. Q. Three dimensional wall structure and the innervation of dental pulp blood vessels //Microscopy research and technique. – 2002. – Т. 56. – № 1. – С. 32–41.

27. Самусев Р.П. Основы клинической морфологии зубов: учеб. пособие. М.: Изд-во «Мир и образование», 2004. 32 с. [Samusev R.P. Fundamentals of clinical morphology of teeth: textbook. Moscow: Mir i obrazovanie publishing house. 2004; 32. In Russian].

28. Шауцукова Л.З. Взаимодействие гидростатического и осмотического давления в процессе трансапиллярного обмена //

Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион. Естественные науки (Извест. Высш. учеб. заведений. Северо-Кавказский регион. Естеств. науки). – 2004. – Т. 128, № 4. – С. 91–93. [Shaucukova L.Z. Interaction of hydrostatic and osmotic pressure in the process of transcapillary exchange //Science Journal Bulletin of Higher Education Institutes North Cucasus Region (Sci. J. Bull. of Higher Edu. Instit. North Cucasus Reg.). 2004; 128(4): 91-3. In Russian].

29. Morotomi T., Washio A., Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy //Japanese Dental Science Review. – 2019. – Т. 55. – №. 1. – С. 5-11. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.09.001

30. Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Смирнова Е.Н. Диагностика функционального состояния системы микроциркуляции на основе термометрии высокого разрешения //Вестник Пермского научного центра (Вестн. Перм. науч. центр.). – 2012. – № 3-4. – С. 11–20. [Podtaev S.Yu., Mizeva I.A., Smirnova E.N. Diagnostics of the functional state of microcirculatory system based on high-resolution thermometry //Perm Federal Research Centre Journal (Perm Federal Res. Centre J.). 2012; 3-4: 11-20. In Russian].

31. Иванов Е.В., Митронин А.В. Глава 12. Воспаление пульпы зуба. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. Под ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 888 с. [Ivanov E.V., Mitronin A.V. Inflammation of the tooth pulp. Therapeutic dentistry: national guidelines. Eds. L.A. Dmitrievoy, Ju.M. Maksimovskij. Moscow: GEOTAR-Media. 2015; 888. In Russian].

32. Адамчик А.А., Камышикова И.О., Зорина В.В., Хромцова И.В., Соловьева Ж.В., Таиров В.В., Северина Т.В., Куриш К.Д. Эндодонтия: учеб.-метод. пособие. Краснодар КубГМУ. 2017. 62 с. [Adamchik A.A., Kamyshnikova I.O., Zorina V.V., Hromcova I.V., Solov'eva Zh.V., Tairov V.V., Severina T.V., Kirsh K.D. Endodontics: educat. and method. guide. Krasnodar: KSMU. 2017; 62. In Russian].

33. Henry M. A., Luo S., Levinson S. R. Unmyelinated nerve fibers in the human dental pulp express markers for myelinated fibers and show sodium channel accumulations //BMC neuroscience. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. 1-12. doi: 10.1186/1471-2202-13-29.

34. Cuoghi O. A. et al. Pulp analysis of teeth submitted to different types of forces: a histological study in rats //Journal of Applied Oral Science. – 2018. – Т. 26. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0626

35. Hossain M. Z. et al. The role of transient receptor potential (TRP) channels in the transduction of dental pain //International journal of molecular sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 3. – С. 526. doi: 10.3390/ijms20030526

36. Ермак Е.Ю., Олесова В.Н., Париллов В.В., Ермак Ю.М., Кириченко А.К., Индюков В.В. Исследование морфологической картины пульпы зубов и периодонта при применении донора оксида азота и блокатора NO-синтазы при эмоциональном стрессе //Сибирский научный медицинский журнал (Сибир. науч. мед. журн.) – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 146–150. [Ermak E.Yu., Olesova V.N., Parilov V.V., Ermak Yu.M., Kirchenko A.K., Indyukov V.V. Experimental prevention of stress changes of thooth pulp tissues and periodontium with nitric oxide donor molecules //The Siberian Scientific Medical Journal (Sibir. Sci. Med. J.) 2012; 27(1): 146-50. In Russian].

37. Арутюнов А.В., Сирак С.В. Оценка защитных возможностей пульпы зубов при пародонтите // Российский стоматологический журнал (Рос. стом. журн.). – 2015. – Т. 19, № 5. – С. 8–10. [Arutyunov A.V., Sirak S.V. Evaluation of the protective capabilities of the pulp of teeth with periodontitis //Russian Journal of Dentistry (Rus. J. Dent.). 2015; 19(5): 8-10. In Russian].

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОАКАРНЫХ ГРЫЖ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ. 6-ЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИКИ

Э.Н. Праздников^{1,2}, Г.А. Баранов^{2,1}, Т.Р. Бахметов^{*1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва,
² ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных», Москва

WAYS OF PREVENTING TROACAR HERNIAS AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY. A SIX-YEAR CLINICAL EXPERIENCE

E.N. Prazdnikov^{1,2}, G.A. Baranov^{2,1}, T.R. Bakhmetov^{1,2}

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia,
² State Clinical Hospital named after Bakhrushin brothers, Moscow, Russia

E-mail: timur.bakhmetov@yandex.ru

Аннотация

Проведен анализ результатов лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у больных за 6-летний период. Выполняли осмотр и ультразвуковое исследование передней брюшной стенки у ранее оперированных пациентов с целью выявления послеоперационных троакарных грыж с учетом двух различных областей передней брюшной стенки (эпигастральной и параумбиликальной) и применения различных вариантов ушивания троакарных ран при ЛХЭ. **Цель исследования:** изучить частоту возникновения троакарных грыж передней брюшной стенки в зонах лапаропортов при ЛХЭ в двух различных анатомических областях (эпигастральной и параумбиликальной) с учетом различных вариантов ушивания троакарных ран. **Материалы и методы.** Для выявления частоты возникновения троакарных грыж в различных областях передней стенки живота изучены протоколы операций пациентов, оперированных в объеме ЛХЭ. Проведена клиническая и ультразвуковая оценка состояния областей передней брюшной стенки, где находились 10-миллиметровые лапаропорты, в послеоперационном периоде (от 8 мес. до 5 лет). В клинике для ушивания троакарных ран использовались: 1) метод «стандартного» ушивания; 2) игла Berci; 3) игла Endoclose; 4) устройство для ушивания троакарных ран российского производителя (Esten). **Результаты.** Получены данные о наиболее частой локализации троакарных грыж после ЛХЭ в зависимости от места извлечения удаляемого органа и способа ушивания «основной» троакарной раны. **Выводы.** Из 403 обследованных пациентов грыжи после ЛХЭ выявлены в 2.7% наблюдений (11 пациентов). В 10 раз чаще грыжи отмечались в параумбиликальной зоне, чем в эпигастральной (10 и 1 наблюдение соответственно). Выбор эпигастральной области для основной троакарной раны и применение специальных устройств для ее ушивания способствуют к снижению частоты грыж после ЛХЭ.

Ключевые слова: троакарная грыжа, поздние раневые осложнения, лапароскопическая холецистэктомия, устройство для ушивания троакарных ран.

Abstract

Outcomes of more than six-year clinical experience in laparoscopic cholecystectomy (LCE) have been analyzed. Patients, who had been operated on previously, were examined, and ultrasound examination of their anterior abdominal wall was made to identify postoperative "trocar" hernias, taking into account two different zones on the anterior abdominal wall (epigastric and paraumbilical) and different modes of suturing trocar wounds in LCE interventions. **Purpose.** To study the incidence of «trocar» hernias on the anterior abdominal wall in laparoport zones after LCE interventions in two different anatomical zones (epigastric and paraumbilical); modes of suturing trocar wounds were taken into account too. **Material and methods.** To find out the rate of trocar hernias in various zones of the abdominal wall, protocols of surgical LCE treatment were analyzed. Clinical and ultrasound assessment of 10mm laparoports on the anterior abdominal wall in the postoperative period (from 8 months to 5 years) was made. To suture trocar wounds, the following techniques were used: 1) standard suturing; 2) Berci needle; 3) Endoclose needle 4) a suturing device for trocar wounds "Esten" manufactured in Russia. **Results.** The authors have found the most frequent zone for the location of trocar hernias after LCE after analyzing the place of removed organ extraction and the mode of suturing the "main" trocar wound. **Conclusion.** Out of 403 examined patients, hernias after LCE were revealed in 2.7% of them (11 patients). Hernias in the paraumbilical zone were met 10 times more frequent than in the epigastric zone (10 and 1 patients, respectively). The choice of epigastric zone for the main trocar wound and application of special devices for suturing decrease the incidence of hernias after LCE.

Key words: trocar hernia, late surgical complications, laparoscopic cholecystectomy, device for suturing trocar wounds

Ссылка для цитирования: Праздников Э.Н., Баранов Г.А., Бахметов Т.Р. Пути профилактики троакарных грыж после лапароскопической холецистэктомии. 6-Летний опыт клиники. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 51-54.

В настоящее время лапароскопические операции уверенно занимают лидирующие позиции при лечении ряда заболеваний и активно внедряются хирургами в качестве альтернативы лапаротомным оперативным вмешательствам. Проблеме и профилактике троакарных грыж после лапароскопических вмешательств, в частности после лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ), стали уделять определенное внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе [2-5,10,13]. По данным иностранных авторов, первый случай возникновения грыжи при лапароскопической операции описан в 1968 г. [9]. Следует отметить, что лапароскопической хирургии присущи особенности, которые должны быть учтены в клинической практике. Определение локализации малоинвазивного доступа, диаметра и конструктивных особенностей используемого троакара, способа ушивания раны, вовлечение жировой ткани между краями апоневроза, места извлечения удаленного органа (ткани), изоляция извлекаемого желчного пузыря, контакт с раной желчи и гноя при ЛХЭ имеют значение в плане образования ранних и поздних осложнений (сером, гематом, инфильтратов, грыж) [6,7]. По данным европейских авторов, частота возникновения троакарных грыж напрямую зависит от диаметра троакара. Имеются единичные публикации о случаях возникновения грыж в месте стояния 3-х и 5-миллиметрового троакара [11]. Грыжи зарегистрированы в 0.23% случаев в месте установки 10-миллиметрового порта, в 1.9% - на месте 12-миллиметрового и в 6.3% - на месте 20-миллиметрового порта [9]. Этими же авторами отмечена взаимосвязь увеличения числа грыж до 12% у больных с повышенной массой тела. Существует утвердившееся мнение, что введение троакара под определенным углом уменьшает риск возникновения грыжи в связи с косым ходом раневого канала и расположением переднего и заднего листка влагалища прямой мышцы на различных уровнях. Имеются различные мнения по поводу необходимости ушивания троакарных ран диаметром 5 мм [10]. Ряд исследователей пришли к выводу об отсутствии необходимости ушивания апоневроза, тем более у пациентов детского возраста.

В России опубликованы данные и об использовании атравматической иглы отечественной конструкции для ушивания троакарных лапароскопических ран [1]. Авторы по оригинальной методике зашивали троакарные раны у 30 пациентов после выполнения различных лапароскопических операций, и они не отмечали ранних и поздних раневых осложнений.

Нами во время операций порты диаметром 10 мм и более ушивались с использованием как «стан-

дартного» способа, так и с помощью специальных устройств для ушивания троакарных ран. «Стандартное» ушивание может быть технически трудным, особенно у больных с избыточной массой тела, что приводит к недостаточно герметичному закрытию дефекта раны. В случае использования специальных устройств для ушивания следует ожидать уменьшения рисков раневых осложнений за счет визуализации процесса.

На практике считается, что выбор места троакарной раны для извлечения желчного пузыря при ЛХЭ является прерогативой оперирующего хирурга с учетом потенциально возможных осложнений: сером, гематом, нагноений, инфильтратов и поздних осложнений в виде грыж. Для уменьшения риска их возникновения важно оценивать особенности белой линии живота в определенных анатомических областях, учитывать диаметр используемого троакара, выбирать способ ушивания, не помещать жировую ткань между краями апоневроза, изолировать извлекаемый желчный пузырь от краев раны, избегать контакта с раной желчи и гноя и в целом уменьшать травматичность манипуляций в зонах лапаропортов.

Материалы и методы

Проведен анализ ЛХЭ за 6-летний период. Изучены протоколы операций 1522 пациентов, которым была выполнена ЛХЭ по срочным и плановым показаниям. Использовались эпигастральный и умбиликальный лапаропорты для извлечения желчного пузыря. Применены традиционный вариант ушивания троакарных ран и их ушивание с помощью специальных устройств: иглы Verci, иглы Endoclose; устройства для ушивания троакарных ран российского производства (Esten).

Изначально широко использовался «стандартный» вариант ушивания раны с использованием крючков Фарабефа для обнажения апоневроза, зажимов Кохера и иглодержателя с атравматическим шовным материалом.

Были также применены и специальные приспособления для наложения швов на края троакарной ран, которые способствуют повышению технологичности операции (ускорение хода операции, снижение травматизации краев раны). Эта группа инструментов типа скорняжных игл позволяет полностью контролировать положение сквозных швов через края брюшной стенки с прямой визуализацией.

В зависимости от доступа и способа ушивания пациенты разделены на 4 группы. В 1-й группе выполнен эпигастральный доступ со «стандартным» ушиванием (72); Во 2-й группе — эпигастральный доступ с ушиванием с помощью специ-

альных средств (131); В 3-й группе - умбиликальный доступ со «стандартным» ушиванием (146); В 4-й группе - умбиликальный доступ с ушиванием с помощью специальных инструментов (54).

В сроки от 8 мес. до 5 лет после операции 403 пациентам выполнялось обследование с целью выявления послеоперационных грыж. Проведены осмотр и пальпация передней брюшной стенки приглашенных пациентов с выполнением функциональных проб (напряжение передней брюшной стенки, в том числе с изменением положения тела, кашлевая проба) на предмет выявления дефектов брюшной стенки.

Выполнено ультразвуковое исследование передней брюшной стенки и зоны троакарной раны с помощью ультразвуковых аппаратов MEDISON SONOACE X4 и Toshiba Aplio 500.

Результаты и обсуждение

Если ранее нами широко использовался «стандартный» вариант ушивания «основной» раны с использованием зажимов Кохера, крючков Фарабефа и иглодержателя с атравматическим шовным материалом, то появившиеся позже в арсенале хирургического инструментария специальные приспособления (игла Berci) способствовали повышению технологичности операции.

Отмечено, что использование V-образного, сквозного, выполненного с ушивающим устройством шва сокращает время операции за счет скорости его выполнения и снижает травматизацию краев раны.

По данным клинического осмотра и ультразвукового мониторинга передней брюшной стенки выявлено образование троакарных грыж в 2.7 % наблюдений (11 случаев из 403 обследованных). Грыжи в умбиликальной области при «стандартном» ушивании отмечены у 9 пациентов, перенесших ЛХЭ, а при ушивании специальными средствами - у 1. Грыжа в эпигастральной области при использовании «стандартного» метода обнаружена только у 1 пациента грыжа; при использовании средств ушивания не выявлено ни одного грыжевого образования. Отмечено, что желчный пузырь в 79.6 % извлекался в латексном контейнере (320 наблюдений).

Собственный опыт применения средств закрытия троакарных ран (устройство Berci, Esten, Endoclose) позволяет отметить, что наличие круглой связки печени и эффект «тампонирования» ею троакарной раны эпигастральной области при V-образном шве являются дополнительным анатомически преимущественным фактором при выборе оперативного доступа для извлечения удаленного органа.

Исследование показало, что в зонах введения троакаров диаметром 5 мм в изученной группе пациентов послеоперационных грыжевых дефектов не выявлено.

Визуальный контроль состояния брюшной полости с целью оценки зон троакарных доступов выполнен в наших наблюдениях при вынужденных случаях повторных лапароскопических вмешательств. Так, эти повторные лапароскопии, выполненные по необходимости после ЛХЭ, а также для этапных лапароскопических санаций по поводу деструктивных панкреатитов показали, что в зоне этих малых хирургических доступов могут возникать висцероабдоминальные сращения. Отмечено, что в большинстве случаев адгезивные процессы имеются в тех случаях, когда брюшина не была ушита. На 40 повторных операций в 31 случае имелись висцероабдоминальные сращения, в 28 случаях была визуализирована не ушитая брюшина. В случае отсутствия сращений наблюдалась качественная перитонизация с отсутствием расхождения краев брюшины на этих ограниченных участках хирургического доступа в брюшную полость.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преимуществах применения специальных инструментов для ушивания ран перед «стандартным» методом в части снижения частоты образования троакарных грыж. С учетом специфики раневого процесса в области лапаропортов (тканевая гипоксия за счет компрессионного воздействия гильзы троакара, возможные эффекты от нарушения электроизоляционного слоя инструментов, избыточное воздействие на мягкие ткани в условиях ограниченной по размеру раны при ее ушивании) следует стремиться к минимизации травматизма за счет применения специальных устройств и технологии ушивания троакарных ран.

Выводы

1. По сравнению с параумбиликальным доступом, отмечено снижение частоты возникновения позднего послеоперационного осложнения - вентральной «троакарной» грыжи при использовании эпигастрального доступа как основного, особенно с применением специализированных инструментов для его ушивания.

2. Эпигастральный доступ, который был «основным» и использовался для извлечения удаляемого органа, подвергнут анализу в 202 наблюдениях. Его ушивали «стандартным» способом в 72 случаях, при этом грыжа выявлена у 1 пациента (1.4%). Ушивание эпигастрального доступа ушит с применением специальных инструментов у 131 пациента; впоследствии послеоперационных грыж не наблюдалось. Параумбиликальный доступ в ка-

честве «основного» в группе из 199 наблюдений показал следующее:

- в 145 случаях «стандартного» ушивания послеоперационные грыжи сформировались у 9 больных (6.1%);

- при ушивании этого доступа специальными инструментами из 54 наблюдений грыжа сформировалась только у 1 пациента (1.8 %).

3. Сводные данные показали, что в эпигастральной области грыжеобразование наблюдается в 0.5% случаев (1 пациент), а в параумбиликальной - в 5% (10 случаев).

4. Использование устройств для ушивания троакарных ран целесообразно и удобно. Во всех случаях, если диаметр троакара 10 мм и более, эти устройства могут эффективно применяться.

5. При сравнительном анализе различных вариантов ушивания троакарных ран способ, основанный на использовании малотравматичных устройств, имеет преимущество перед «стандартным» способом за счет простоты использования, надежности и возможности визуального лапароскопического контроля над полнотой и качеством ушивания всех слоев брюшной стенки.

6. В случае использования средств ушивания уменьшается и риск геморрагических раневых осложнений за счет визуализации процесса ушивания раны. Отмечено, что иглы для ушивания троакарных ран нужно вводить в сомкнутом виде без шовного материала. Интраабдоминально захват нити в иглу осуществляется легко, когда она вводится с помощью эндозажима в брюшную полость через любой троакар. Если игла с экстракорпорально зафиксированной нитью, то за счет небольшого расхождения бранш иглы возникает препятствие легкому проколу тканей брюшной стенки, что затрудняет ушивание раны.

7. Важным фактором является стоимость специального инструмента и возможность его многократного применения. Экономическое преимущество перед одноразовым инструментарием отмечено при использовании иглы Bergi и устройства для ушивания троакарных ран (Esten).

Литература

1. Федоров И. В., Чугунов А. Н., Валиуллин И. Н. Профилактика троакарных осложнений в лапароскопии // *Эндоскопическая хирургия*. – 2009. – Т. 15. – №. 6. – С. 54-58. [Fedorov I. V., Chugunov A. N., Valiullin I. N. Prevention of trocar carcinoma complications in laparoscopy // *Endoscopic surgery*. - 2009. - V. 15. - №. 6. - P. 54-58].

2. Абдуллаев Э. Г. и др. Послеоперационные вентральные грыжи после лапароскопических вмешательств // *Эндоскопическая хирургия*. – 2001. – №. 4. – С. 11. [Abdullaev E. G. et al. Postoperative ventral hernias after laparoscopic interventions // *Endoscopic surgery*. - 2001. - №. 4. - P. 11].

3. Гречесов В. И., Ангилов В. А. Профилактика параумбиликальных грыж после ЛХЭ // *Эндоскопическая хирургия*. – 2004. – №. 1. – С. 43. [Greyasov V. I., Angilov V. A. Prevention of paraumbilical hernias after LHE // *Endoscopic surgery*. - 2004. - №. 1. - P. 43].

4. Бебуришвили А. Г. и др. Вентральные грыжи после лапароскопической холецистэктомии // *Эндоскопическая хирургия*. – 2004. – Т. 10. – №. 1. – С. 20. [Beburishvili A. G. and other Ventral hernias after laparoscopic cholecystectomy // *Endoscopic surgery*. - 2004. - V. 10. - №. 1. - P. 20].

5. Оскретков В. И., Литвинова О. М. Троакарные грыжи передней брюшной стенки после видеолапароскопических операций // *Герниология*. – 2005. – №. 4. – С. 19-21. [Oskretkov V. I., Litvinova O. M. Trocar hernias of the anterior abdominal wall after video laparoscopic operations // *Herniology*. - 2005. - №. 4. - P. 19-21].

6. Корейба К. А., Ибатуллин И. А. Топографо-анатомическое обоснование введения троакаров при эндоскопических операциях в абдоминальной хирургии // *Казанский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 84. – №. 5. [Koreyba K. A., Ibatullin I. A. Topographic and anatomical rationale for the introduction of trocars during endoscopic operations in abdominal surgery // *Kazan Medical Journal*. - 2003. - V. 84].

7. Акилов Ф. А., Касумьян С. А., Некрасов А. Ю. Троакарные грыжи и методы их профилактики // *Эндоскопическая хирургия*. – 2012. – Т. 18. – №. 5. – С. 23-27. [Akilov F. A., Kasumyan S. A., Nekrasov A. Yu. Trocar hernias and methods of their prevention // *Endoscopic surgery*. - 2012. - V. 18. - №. 5. - P. 23-27].

8. Di Lorenzo N. et al. Port-site closure: a new problem, an old device // *JLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2002. – V. 6. – №. 2. – P. 181.

9. Bergemann J. L. et al. Omental herniation through a 3-mm umbilical trocar site: unmasking a hidden umbilical hernia // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. – 2001. – V. 11. – №. 3. – P. 171-173. doi: 10.1089/10926420152389332.

10. Chatzipapas I. K., Hart R. J., Magos A. Simple technique for rectus sheath closure after laparoscopic surgery using straight needles, with review of the literature // *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*. – 1999. – V. 9. – №. 2. – P. 205-209. doi: 10.1089/lap.1999.9.205.

11. Christey G. R., Poole G. A simple technique of laparoscopic port closure allowing wound extension // *Surgical endoscopy*. – 2002. – V. 16. – №. 4. – P. 696-697. doi: 10.1007/s00464-001-9165-8.

12. Kadar N. et al. Incisional hernias after major laparoscopic gynecologic procedures // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1993. – V. 168. – №. 5. – P. 1493-1495. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90787-x.

13. Montz F. J., Holschneider C. H., Munro M. G. Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists // 1994. – V. 84. – P. 881-881. doi: 10.1016/s1074-3804(05)80946-6.

МЕТОДОЛОГИЯ ВЫБОРА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ВОЕННЫХ САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Ю.В. Мирошниченко¹, А.А. Кирсанова², С.В. Долгих², Е.О. Родионов^{1*}, Н.Л. Костенко¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург,

²Главное военно-медицинское управления Министерства обороны РФ, Москва

METHODOLOGY FOR THE SELECTION OF MEDICAL DEVICES AND MEDICINES FOR REHABILITATION ACTIVITIES IN MILITARY HEALTH RESORT ORGANIZATIONS

Yu.V. Miroshnichenko¹, A.A. Kirsanova², S.V. Dolgih², E.O. Rodionov^{1*}, N.L. Kostenko¹

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia,

²General Military Medical Directorate, Moscow, Russia

E-mail: vmeda_98@mil.ru

Аннотация

Сочетание современных медицинских технологий с рациональной фармакотерапией при выполнении мероприятий по медицинской и медико-психологической реабилитации является залогом успешного лечения и напрямую влияет на качество оказания медицинской помощи. В статье представлены результаты модернизации системы обеспечения лекарственными средствами и медицинскими изделиями санаторно-курортных организаций Министерства обороны Российской Федерации, проведенной в результате ряда научных исследований в 2018–2019 гг. С позиций теории и практики изложены методические подходы к разработке норм снабжения медицинским имуществом военных здравниц, приведены их характеристика и первые результаты внедрения в практическую деятельность военного здравоохранения.

Ключевые слова: лекарственные средства, санаторно-курортные организации, медицинская помощь, медицинская реабилитация, медико-психологическая реабилитация, нормы снабжения, фармакотерапия.

Abstract

The combination of modern medical technologies and rational pharmacotherapy in medical and medico-psychological rehabilitation is a key point to successful treatment which directly affects the quality of medical care. This article presents results of modernization of the supply service in the sanatoriums subordinate to the Ministry of Defense of the Russian Federation with pharmaceuticals and medical equipment. Findings from several scientific works performed in 2018–2019 were implemented during the abovementioned process of modernization. Methodological approaches- backgrounded with theoretical and practical positions- to the development of standards in supplying medical equipment to military sanatoriums are outlined in the article. The authors also give characteristics of the mentioned approaches and first outcomes of their implementation into practical military healthcare.

Key words: pharmaceutical, sanatoriums, medical care, medical rehabilitation, medical and psychological rehabilitation, standards of supply service, pharmacotherapy.

Ссылка для цитирования: Мирошниченко Ю.В., Кирсанова А.А., Долгих С.В., Родионов Е.О., Костенко Н.Л. Методология выбора медицинских изделий и лекарственных средств для проведения реабилитационных мероприятий в военных санаторно-курортных организациях. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 55-61.

За последние годы в военном здравоохранении (ВЗ) проведен комплекс мероприятий по повышению качества медицинской помощи, оказываемой в профилактических, лечебных и реабилитационных целях в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации (СКО МО РФ). Исходя из современных вызовов и угроз, перед военными здравницами поставлены новые и важные зада-

чи, связанные в том числе с проведением медицинской и медико-психологической реабилитации (далее – МР и МПР) военнослужащих, членов их семей и других лиц из числа прикрепленного к ВЗ контингента. Благодаря развитию СКО МО РФ и поэтапному улучшению их деятельности удастся добиваться значительных успехов в решении этой важной медико-социальной задачи [1].

Повышение качества МР и МПР невозможно без современных медицинских технологий в сочетании с рациональной фармакотерапией и, соответственно, без эффективных и безопасных медицинских изделий (МИ) и лекарственных средств (ЛС) [2, 1]. Для решения проблемных вопросов по оптимизации обеспечения СКО МО РФ необходимыми МИ и ЛС по заказу Главного военно-медицинского управления МО РФ в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2018–2019 гг. выполнялась научно-исследовательская работа, в результате которой в практику ВЗ внедрены нормы снабжения медицинским имуществом СКО МО РФ¹ (далее – нормы снабжения) [1, 5]. Важно отметить, что предыдущие нормы снабжения разрабатывались более 14 лет назад и к настоящему времени перестали соответствовать новому облику военных здравниц, не в полной мере обеспечивают выполнение лицензионных требований и условий, а также решение задач по санаторно-курортному обеспечению. К тому же в них не входят ЛС, что практически исключает фармакотерапию, как при санаторно-курортном лечении, так и при проведении МР в военных здравницах.

Целью настоящего исследования являлось научно обоснованное определение номенклатуры МИ и ЛС, предназначенных для проведения МР и МПР в СКО МО РФ.

Материалы и методы

Определение номенклатуры МИ и ЛС, предназначенных для проведения МР и МПР в СКО МО РФ, было основано на данных о заболеваемости пациентов, направленных за последние годы в военные здравницы. По каждой нозологии проводился контент-анализ сведений об эффективности и безопасности использования различных МИ и ЛС. Материалами исследования являлись законодательные и нормативные правовые акты РФ, федеральных органов исполнительной власти, а также нормативные правовые акты и служебные документы МО РФ, регламентирующие вопросы санаторно-курортного лечения, медицинской помощи, МР и МПР; труды отечественных ученых в сфере организации и экономики здравоохранения и фармации (2014–2020 гг.); данные медицинской отчетности и отчетно-заявочных документов СКО МО РФ. При проведении исследования использовались системный, процессный, ситуационный, функциональный и комплексный методологические подходы, реализация которых была

осуществлена с использованием контент-анализа, структурно-функционального, системного, статистического, логического анализов, методов сравнения и описания, структурного моделирования.

Экспертами при выполнении работы выступали главные и ведущие медицинские специалисты МО РФ. Для повышения достоверности экспертных оценок на отдельных этапах к исследованию привлекались сотрудники СКО МО РФ и сами пациенты, нуждающиеся в МР и МПР.

Результаты и обсуждение

Принятые более 14 лет назад нормы снабжения военных здравниц вошли в противоречие не только с их современной организационно-штатной структурой (ОШС) и новыми задачами, но и с измененными подходами к санаторно-курортному обеспечению на основе соответствующих порядков и стандартов, внедрением в практику инновационных медицинских методик, расширением возможностей отечественной медицинской и фармацевтической промышленности и т.д.

Результаты анализа исследований отечественных ученых в области МР и МПР на базе СКО МО РФ показали, что разработка номенклатуры МИ и ЛС для включения в нормы снабжения должна основываться на опыте работы и специфике каждой военной здравницы [6]. К тому же при выборе того или иного образца МИ и ЛС следует учитывать то, что третий этап МР, реализуемый в СКО МО РФ, является продолжением стационарного лечения пациента в военно-медицинской организации (как правило, в военном госпитале). Кроме того, необходимо отметить, что проведение МР и МПР в военных здравницах имеет ряд отличительных особенностей. Так, в СКО МО РФ мероприятия по МР и МПР пациентов проводятся в штатных медицинских подразделениях, а не в специализированных медицинских отделениях или организациях (центр медицинской реабилитации, центр психологической помощи и реабилитации и др.), как это встречается в других ведомствах. Такой подход позволяет наиболее эффективно использовать уже имеющиеся ресурсы, а также обеспечивает максимальную загрузку специалистов и оборудования. В этой связи при разработке современных норм снабжения задача по определению номенклатуры ЛС и МИ ставилась таким образом, чтобы их номенклатура соответствовала требованиям принятых порядков и стандартов медицинской помощи для профильных отделений или кабинетов (кардиологических, хирургических, эндоскопических, психологической разгрузки и др.) и одновременно позволяла выполнять на их базе мероприятия по МР.

¹ Приказ Министра обороны Российской Федерации от 30 января 2020 г. № 31 «Об утверждении Норм снабжения медицинским имуществом санаторно-курортных организаций Министерства обороны Российской Федерации».



Рис. 1. Порядок отбора номенклатуры МИ и ЛС для МР и МПР в рамках проектной деятельности.

Детальный анализ ОШС военных здравниц и структурно-функциональный анализ их работы в рамках проектной деятельности [7] послужили основой для разделения общей задачи по отбору номенклатуры МИ и ЛС на несколько взаимосвязанных проектов (рис. 1).

Как видно на рис.1, номенклатура отобранных ЛС положена в основу двух впервые разработанных норм снабжения для МР и МПР, а МИ, предназначенные для проведения МР, объединены в норму снабжения отделения (кабинета) МР (при его наличии в штате, например, военного санатория «Крым»). К тому же номенклатура МИ, предусмотренных соответствующими порядками и стандартами медицинской помощи, учтена в ряде норм снабжения специализированных отделений (кабинетов) СКО МО РФ. Это позволило исключить возможность дублирования норм снабжения, которое в перспективе может привести к необоснованному завышению потребности в МИ.

Обоснование выбора медицинских изделий для МР и МПР

Обеспечение военных здравниц МИ для МР напрямую связано с современными принципами ее проведения². Поэтому перед экспертами стояла непростая задача по распределению МИ, предусмотренных соответствующими порядками, по функциональным подразделениям СКО МО РФ. Такая необходимость возникла по причине отличия ОШС организаций (подразделений) реабилитации в гражданском и военном здравоохранении. Например, пациенты на МР проходят обследование и лечение в штатных подразделениях военного санатория (кабинетах невролога, терапевта, ревматолога, психолога, мануальной терапии, отделени-

ях лечебной физкультуры, физиотерапевтическом и др.), предназначенных прежде всего для основного контингента направляемого на санаторно-курортное лечение. В этой связи в разрабатываемых нормах снабжения не должны были дублироваться аналогичные друг другу МИ, предусмотренные профильными стандартами оснащения таких отделений (кабинетов) и современными требованиями к проведению МР.

Порядок распределения МИ для МР по функциональным подразделениям СКО МО РФ представлен на рис.2.

Решение о включении образцов МИ в нормы снабжения принималось с учетом безопасности и эффективности медицинских технологий, экономической целесообразности, надежности и возможности технического обслуживания (ремонта), метрологического обеспечения средств измерений, унификации по наименованиям в соответствии с требованиями по проведению процедур размещения заказов и закупок материальных средств для государственных и муниципальных нужд [8].

В результате для проведения МР в СКО МО РФ отобрано свыше 50 наименований современных МИ, большинство из которых распределены по функциональным подразделениям (аппарат для ультразвуковой диагностики сердца и сосудов, электрокардиограф многоканальный, интерпретирующий и др.). В норму снабжения отделения (кабинета) медицинской реабилитации включены 30 наименований МИ, большую часть из которых составляют аппараты и приспособления для реабилитации пациентов с заболеваниями и травмами позвоночника и таза (стабилоплатформа, велотренажер, тредмил и др.), а также аппарат для облегчения ходьбы, аппарат для ксенонотерапии и ряд предметов санитарно-хозяйственного имущества.

Следует отметить, что некоторые МИ, включенные в нормы снабжения, могут использоваться для реабилитации пациентов, перенесших но-

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации».

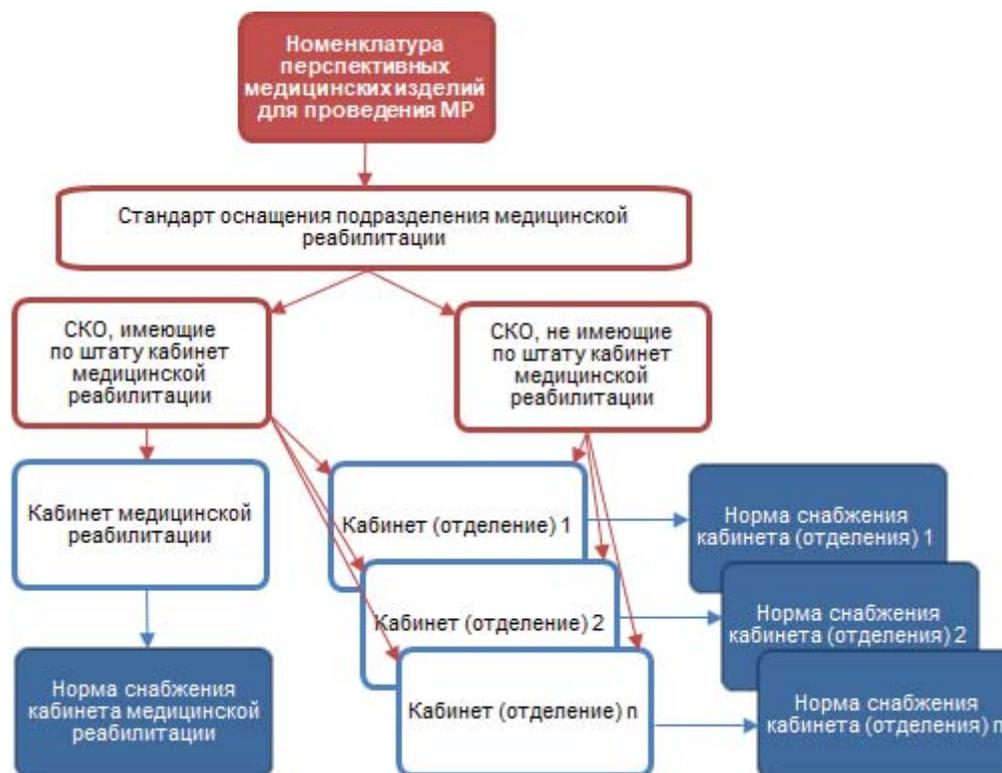


Рис. 2. Порядок распределения МИ по функциональным подразделениям СКО МО РФ

вую коронавирусную инфекцию, вызванную COVID-2019 (установка для управляемой нормобарической интервальной гипоксии- и гипероксической терапии с биологической обратной связью и барокамера одноместная лечебная двоякого действия (гипер-, гипобарическая) с системой управляемого дыхания и др.). По мнению отечественных и зарубежных ученых такие МИ повышают устойчивость к недостатку кислорода и улучшают переносимость физических нагрузок за счет временной гипоксии [9, 10, 11-15].

Обоснование выбора лекарственных препаратов для МР и МПР

Вследствие изменения подходов к санаторно-курортному обеспечению выбор ЛС для МР и МПР, подлежащих включению в нормы снабжения, осуществлялся на основе данных о текущих и перспективных показателях величины и структуры заболеваемости военнослужащих, пенсионеров МО РФ, членов их семей и иных контингентов, направляемых на лечение в СКО МО РФ. Использование установленных в ВЗ критериев выбора ЛС - регистрация в РФ и реальный выпуск промышленностью, доступность приобретения (не попадают под ограничения, обусловленные стратегией импортозамещения); учет возможностей военно-медицинских и санаторно-курортных организаций, наличие в них соответствующих специалистов

и образцов медицинского оборудования и техники; опыт использования, доказательная база, положительные рекомендации специалистов и др. - способствовало предотвращению включения в номенклатуру ЛС для МР и МПР малоэффективных и слабоизученных препаратов [8, 12]. Более того, эти критерии позволили выявить ЛС, закупка которых может быть затруднена.

Количественные показатели ЛС для проведения МР и МПР определялись на основе данных о структуре заболеваемости пациентов, направленных в военные здравницы, и приводились из расчета, обеспечивающего покрытие потребности СКО МО РФ в установленный временной период (период снабжения) [2, 3]. Благодаря проведенному анализу информации о лекарственной форме и дозировке ЛС удалось спрогнозировать потребность для фармакотерапии рассматриваемых заболеваний. Наряду с этим учитывалась информация из инструкций по применению ЛС о фармакологическом действии, показаниях к применению, режиме дозирования, схеме лечения, курсовой дозе [2, 1]. Учитывая особенности ВЗ, преимущество отдавалось ЛС отечественного производства.

Сформированная в результате номенклатура ЛС в новых нормах снабжения представлена по международным непатентованным наименованиям в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией (рис.3).



Рис.3. Номенклатура ЛС для проведения МР и МПР в СКО МО РФ (по группам АТХ-классификации 2-го уровня)

Примечание: (A02) – Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности; (A03) – Препараты для лечения функциональных нарушений ЖКТ; (A05) – Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; (A07) – Противодиарейные препараты; (A09) – Препараты, способствующие пищеварению; (A10) – Средства для лечения сахарного диабета; (A11) – Витамины; (A13) – Общетонизирующие препараты; (A16) – Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ; (B01) – Антикоагулянты; (C01) – Препараты для лечения заболеваний сердца; (C03) – Диуретики; (C05) – Ангиопротекторы; (C07) – Бета-адреноблокаторы; (C08) – Блокаторы кальциевых каналов; (C09) – Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему; (C10) – Гиполипидемические препараты; (N01) – Анестетики; (N05) – Психолептики; (N06) – Психоаналептики; (N07) – Препараты для лечения заболеваний нервной системы; (V03) – Прочие разные препараты.

Как показано на рис.3, в номенклатуру ЛС для МР в СКО МО РФ включены 22 препарата, большинство из которых (16 номенклатурных позиций) отобраны в лекарственной форме «таблетки для приема внутрь». Наибольшую долю ЛС для проведения МР составляют препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности (A02). Это объясняется тем, что основные мероприятия при МР после стационарного лечения язвенной болезни желудка, дуоденогастральной рефлюкса, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и холецистита в основном сводятся к терапии функциональной диспепсии. Лечение этого синдрома требует выполнения терапевтических мероприятий с применением прокинетиков и пробиотиков, М-холинолитиков, альгинатов, желчегонных средств и гепатопротекторов, а также ЛС, используемых для коррекции вегетативных нарушений.

Важно отметить, что при разработке номенклатуры ЛС учитывались также определенные ограничения, связанные прежде всего с фармакотерапией хронических заболеваний [2]. Например, в список ЛС для МР в СКО МО РФ не вошли препараты инсулина. Это объясняется тем, что при МР больных с сахарным диабетом ЛС, как правило, назначаются индивидуально. Несмотря на отсутствие некоторых ЛС в норме снабжения, в случае необходимости они могут быть истребованы или закуплены для конкретного пациента.

Из числа лекарственных препаратов для коррекции психоэмоционального нарушения (состояния) и других заболеваний нервной системы отобраны 11 наименований психолептиков и 6 на-

именований психоаналептиков, в том числе «сульпирид» (N05AL бензамиды), «тофизопам» (N05BA производные бензодиазепина), «гидроксизин» (N05BB производные дифенилметана), а также «фабомотизол», «аминофенилмасляная кислота» и «бромдигидрохлорфенилбензодиазепин» (N05BX прочие анксиолитики). Из группы N05CM снотворные и седативные средства в номенклатуру вошли ЛС, содержащие траву пустырника, экстракты корневищ валерианы, листьев Melissa и мяты перечной, а также «ново-пассит». В качестве психоаналептиков в перечень вошли «адамантилбромфениламин+мезокарб» (N06BA симпатомиметики центрального действия), «кофеин» (N06BC производные ксантина), «глицин», «пирарцетам» и «винпоцетин» (N06BX другие психостимуляторы и ноотропные препараты), а также «гинкго двулопастного листьев экстракт» (N06D препараты для лечения деменции).

Для витаминотерапии предусмотрены следующие ЛС: «поливитамин» в комбинациях: «поливитамин+минералы», «бенфотиамин+пиридоксин», «магний+пиридоксин» (A11 витамины) и общетонизирующие «адамантилбромфениламин», «этилтиобензимидазол», «экстракт корней женьшеня и элеутерококка колючего» (A13 общетонизирующие препараты).

С целью устранения функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы, улучшения кровообращения и повышения устойчивости (адаптации) организма к повышенным нагрузкам, стрессорным воздействиям и гипоксии в номенклатуру ЛС включены «мельдо-

ний», «инозин» и «убидекаренон» (С01 препараты для лечения заболеваний сердца).

Антидепрессант «флуоксетин» и ЛС, применяемые при неврастении, «инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота» отобраны экспертами из группы лекарственных препаратов для лечения заболеваний нервной системы (N07). В качестве препаратов выбора для лечения функциональных нарушений и заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также нарушений обмена веществ (группы А03 и А16) установлены препараты «левокарнитин» (в форме раствора для приема внутрь и жевательных таблеток) и «белладонны настойка+валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка+мяты перечной листьев настойка+полыни горькой травы настойка». Кроме того, экспертами отобраны «аскорбиновая кислота+рутозид» (С05 ангиопротекторы) и «омега-3 кислот этиловые эфиры» (С10 гипополидемиические препараты) [2, 14].

Включение в номенклатуру ЛС медицинских газов «ксенон» и «кислород газообразный медицинский» должно обеспечить проведение ксенотерапии, способствующей нормализации сна, снятию психоэмоционального напряжения, выведению из депрессии, излечению от мигреней и головных болей [15].

Заключение

Принятые нормы снабжения СКО МО РФ учитывают изменившуюся за последние годы ОПС военных здравниц и задачи, поставленные перед ними в современных геополитических и социально-экономических условиях. Новые нормы снабжения МИ СКО МО РФ в полной мере позволяют:

- обосновать истребование ЛС и МИ СКО МО РФ;
- обеспечить рациональное управление ресурсами МИ и ЛС;
- улучшить качество проведения МР и МПР в военных здравницах;
- повысить доступность получения медицинской помощи и фармакотерапии и др.

Сформированные в результате исследования нормы снабжения для проведения МР и МПР являются правовой основой определения потребности и истребования МИ и ЛС военными здравницами на ближайшие годы. Кроме того, тенденции расширения спектра реабилитационных мероприятий в ВЗ открывают перспективу для последующей модернизации их номенклатуры, выработки единых подходов к фармакотерапии военнослужащих при МР и МПР в СКО МО РФ и включения ЛС в соответствующие стандарты и клинические

рекомендации. Немаловажно и проведение исследований по эффективности ЛС и МИ в реабилитации пациентов, перенесших инфекционные заболевания средней и тяжелой формы, в том числе и новую коронавирусную инфекцию.

Таким образом, внедрение норм снабжения СКО МО РФ в практическую деятельность органов военного управления и военных здравниц является важным элементом фармацевтического сопровождения МР и МПР в СКО МО РФ.

Литература

1. Долгих С. В. и др. Организационные аспекты медицинской реабилитации военнослужащих в военных санаториях в современных условиях // Воен.-мед. журн. — 2019. — Т. 340. — № 4. — С. 4-7. [Dolgikh S.V. et al. Organizational aspects of medical assistance for the rehabilitation of military personnel in military sanatoriums in modern conditions // Military-med. zhurn. — 2019. — V. 340. — №. 4. — P. 4-7. In Russian].
2. Мирошниченко Ю. В. и др. Организация лекарственного обеспечения военнослужащих, проходящих медико-психологическую реабилитацию в санаторно-курортных организациях Министерства обороны // Воен.-мед. журн. — 2020. — Т. — 341. № 10. — С. 4-10. [Miroshnichenko Yu. V. et al. Organization of drug supply for military personnel undergoing medical and psychological rehabilitation in sanatorium-resort organizations of the Ministry of Defense // Military-med. zhurn. — 2020. — V. 341. — №. 10. — P. 4-10. In Russian].
3. Мирошниченко Ю. В. и др. Особенности лекарственного обеспечения военных санаторно-курортных организаций // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2018. — Т. 5. — № 2. — С. 98-99. [Miroshnichenko Yu.V. et al. Features of drug supply for military sanatorium-resort organizations // Modern organization of drug supply. — 2018. — V. 5. — №. 2. — P. 98-99. In Russian].
4. Мирошниченко Ю. В. и др. Обоснование норм снабжения медицинским имуществом санаторно-курортных организаций на основе проектно-ориентированных подходов // Воен.-мед. журн. — 2020. — № 7. — С. 48-53. [Miroshnichenko Yu.V. et al. Justification of the norms for the supply of medical property to sanatorium-resort organizations on the basis of project-oriented approaches // Military-med. zhurn. — 2020. — V. 341. — №. 7. — P. 48-53. In Russian].
5. Мирошниченко Ю. В. и др. Научное обоснование внедрения современной системы нормирования медицинского имущества в деятельность военных санаториев // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2019. — Т. 6. — № 2. — С. 51-52. [Miroshnichenko Yu.V. et al. Scientific substantiation of the introduction of a modern system of rationing of medical property in the activities of military sanatoriums // Modern organization of drug supply. — 2019. — V. 6. — №. 2. — P. 51-52. In Russian].
6. Мирошниченко Ю. В., Родионов Е. О., Костенко Н. Л. Влияние различных факторов на определение потребности военных санаториев в лекарственных препаратах и медицинских изделиях // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2019. — Т. 6. — № 2. — С. 45-46. [Miroshnichenko Yu. V., Rodionov E. O., Kostenko N. L. Influence of various factors on determining the need for military sanatoriums in medicines and medical devices // Modern organization of drug supply. — 2019. — V. 6. — №. 2. — P. 45-46. In Russian].
7. Мирошниченко Ю. В. и др. Анализ организационно-штатной структуры военных санаторно-курортных организаций для разработки подходов к их нормированию // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2019. — Т. 6. — № 2.

– С. 53–54. [Miroshnichenko Yu.V. et al. Analysis of the organizational and staff structure of military sanatorium-resort organizations for the development of approaches to their standardization // Modern organization of drug supply. – 2019. – V. 6. – №. 2. – P. 53–54. In Russian].

8. Мирошниченко Ю. В. и др. Реализация стратегии импортозамещения в военном здравоохранении // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – Т.5. – № 1. – С.95. [Miroshnichenko Yu.V. et al. Implementation of the strategy of import substitution in military healthcare // Pharmacoeconomics: theory and practice. – 2017. – V. 5. – №. 1. – P. 95. In Russian].

9. Тутер Д. С. и др. Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 166–172. [Touter D. S. et al. The use of interval hypoxic-hyperoxic training for the prevention of intraoperative and early postoperative complications in coronary artery bypass grafting // Russian Journal of Cardiology. – 2018. – V. 23. – №. 6. – P. 166–172. In Russian].

10. He Y. F., Lian S. J., Dong Y. C. Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of covid-19: a case report // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – V. 8. – № 11. – P. 2325–2331.

11. Liu L. et al. Wu Epidemiological and clinical characteristics of patients with coronavirus disease-2019 in Shiyuan City, China // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. – V. 10. – P. 284.

12. Родионов Е. О., и др. Роль фармакоэкономических исследований в определении эффективности медико-психологической реабилитации военнослужащих // Фармакоэкономика: теория и

практика. – 2019. – Т.7. – № 1. – С. 66. [Rodionov E. O. et al. The role of pharmacoeconomic research in determining the effectiveness of medical and psychological rehabilitation of military personnel // Pharmacoeconomics: theory and practice. – 2019. – V. 7. – №. 1. – P. 66. In Russian].

13. Мирошниченко Ю. В., Родионов Е. О. Особенности лекарственной помощи военнослужащим, направленным на медико-психологическую реабилитацию в военный санаторий // Вестник Российской Воен.-мед. академии. – 2019. – № 2 (66). Прил. 2. – С. 29–33. [Miroshnichenko Yu. V., Rodionov E. O. Features of medicinal assistance to military personnel, aimed at medical and psychological rehabilitation in a military sanatorium // Bulletin of the Russian Military Medical. acad. – 2019. №. 2 (66) App. 2. – P. 29–33. In Russian].

14. Мирошниченко Ю. В. и др. Характеристика современных норм снабжения медицинским имуществом санаторно-курортных организаций Минобороны // Воен.-мед. журнал. – 2020. – Т. 341. – № 9. – С. 47–53. [Miroshnichenko Yu.V. et al. Characteristics of modern standards for the supply of medical equipment to sanatorium-resort organizations of the Ministry of Defense Military-med. zhurn. – 2020. – V. 341. – №. 9. – P. 47–53. In Russian].

15. Потиевская В. И. и др. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 6 (135). – С. 55–59. [Potievskaya V. I. et al. Modern ideas about the mechanisms of action of xenon on the human body // Anesthesiology and resuscitation. – 2017. – №. 6 (135). – P. 55–59. In Russian].

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Р.В. Ахапкин^{1,2}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения РФ, Москва

CORRELATION BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENTS AND SOCIAL FUNCTIONING IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS

R.V. Akhapkin^{1,2}

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

²National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Moscow, Russia

E-mail: 4ahapkin@gmail.com

Аннотация

Цель исследования: оценка социального функционирования и определение его связи с когнитивными нарушениями у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. **Материалы и методы.** В исследование было включено 211 пациентов с депрессивными расстройствами (ДР), прошедших психодиагностическое тестирование когнитивных функций на программно-аппаратном комплексе МПМ-05, включавшее оценку памяти, внимания, скорости реакции, исполнительных функций и мышления. Оценка выраженности депрессии проводилась с помощью шкалы депрессии MADRS. Социальное функционирование больных с ДР оценивалось с помощью структурированного опросника PSP, отражающего оценку социального статуса пациента исследователем, и самоопросника Q-LES-Q-SF, воспроизводящего субъективную удовлетворенность пациента уровнем своего социального функционирования. **Результаты.** Социальное функционирование у больных с ДР было достоверно снижено по субъективным и объективным оценкам. Степень его нарушения у депрессивных больных зависела от целого ряда факторов, в числе которых социодемографические, клинические и нейрокognitive. В ходе терапии антидепрессантами субъективное восприятие социального функционирования больными с непсихотическими ДР улучшалось достоверно быстрее и полнее, нежели изменение их объективного социального статуса. Среди когнитивных предикторов восстановления социального функционирования у пациентов с непсихотическими ДР наибольшее значение имеют высокие показатели когнитивной гибкости.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, социальное функционирование

Abstract

Purpose. To assess social functioning and its correlation with cognitive impairments in patients with non-psychotic depressive disorders (DD). **Material and methods.** 211 patients with DD were included into the study. Their neurocognitive functions were tested at computer complex «MPM-05». The following indexes were tested memory, attention, reaction speed, executive functioning and thinking. Depression severity was assessed with MADRS scale. Social functioning was assessed both with a structured PSP questionnaire which showed patient's social status, as it is assessed by an examiner, and with Q-LES-Q-SF self-questionnaire which showed patient's subjective satisfaction with the degree of his/her social functioning. **Results.** Social functioning of patients with DD is significantly reduced, as it is showed by subjective and objective examinations. The degree of social functioning disorders in depressed patients depends on several factors, including social, clinical, and neurocognitive ones. Under antidepressant therapy, the subjective perception of social functioning in patients with non-psychotic DD improved much faster and more completely, if to compare with changes in the objective assessment of their social status. Among cognitive predictors of social recovery of patients with non-psychotic DD, the most important index is a high level of cognitive flexibility.

Key words: depressive disorders, cognitive impairments, social functioning

Ссылка для цитирования: Ахапкин Р.В. Взаимосвязь когнитивных нарушений и социального функционирования у больных с депрессивными расстройствами. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2021; 1: 62-71.

Депрессии являются одной из наиболее частых причин нарушения социального функционирования (СФ) у лиц с психическими и коморбидными расстройствами за счет частичной или пол-

ной утраты работоспособности, распада семейных и межличностных отношений, снижения повседневной активности, сужения круга интересов и ухудшения финансового положения [1]. В связи

с этим все более широко при диагностике и лечении депрессивных расстройств (ДР) учитывается не только выраженность симптомов расстройства, но и уровень СФ больных на всех этапах терапии. Степень затруднения СФ учитывается в качестве одного из критериев тяжести депрессивного эпизода в МКБ-10, а динамика показателей СФ, наряду с клиническими данными, представляется значимой для оценки эффективности антидепрессивной терапии [2, 3]. При этом в литературе все чаще используются понятия «функциональное восстановление», «функциональная ремиссия», определяемые как восстановление доболезненного уровня функционирования пациентов в различных социальных сферах [4, 5].

В качестве главных факторов, влияющих на СФ пациентов с ДР, рассматриваются такие, как отсутствие остаточной симптоматики, тип личности пациента, демографические особенности и условия среды, отсутствие нарушений когнитивных функций (КФ).

Влияние нарушений на СФ некоторые исследователи связывают с выраженной неспособностью пациентов решать ежедневные проблемы, что, возможно, обусловлено нарушением исполнительной функции (ИФ), отвечающей за процессы постановки целей, планирования, антиципации, торможения и контроля действий, гибкой смены когнитивных установок, распределения ресурсов внимания [6]. Несмотря на указанные представления о когнитивных расстройствах при депрессии, в настоящее время отсутствует четкое понимание их влияния на СФ.

Неясным остается характер динамики СФ и КФ при терапии антидепрессантами больных с ДР. При этом дискуссионным сохраняется вопрос о воздействии антидепрессантов непосредственно на механизмы, обеспечивающие СФ, или вторично – при клиническом улучшении состояния больных и уменьшением выраженности симптомов депрессии.

Целью настоящего исследования являлись оценка СФ и определение его связи с когнитивными нарушениями у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами.

Материалы и методы

В исследование включали взрослых, трудоспособных (возраст от 18 до 60 лет) пациентов обоего пола, находившихся на амбулаторном, полустационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивными эпизодами без психотических симптомов или с дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10), давших подписанное информирован-

ное согласие. Критериями невключения/исключения больных из исследования являлись дебют ДР в возрасте старше 50 лет; прием психофармакологических препаратов, алкоголя или психоактивных веществ на момент обследования; наличие психотической симптоматики и признаков биполярного аффективного расстройства, а также расстройств шизофренического спектра; наличие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; наличие острых либо обострения хронических неврологических и соматических заболеваний; наличие инвалидности, беременности и лактации.

Исходная выраженность депрессивной симптоматики, а также ее динамика на 4-й и 12-й неделе антидепрессивной терапии оценивалась с помощью шкалы депрессии Монтгомери - Асберг (MADRS) [7].

Для оценки СФ пациентов с ДР использовали: сокращенный вариант шкалы удовлетворенности жизнью (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short-Form, Q-LES-Q-SF) [8], отражающей субъективную оценку пациентами своей социальной активности; шкалу социально ориентированного и СФ (Personal and Social Performance Scale, PSP) [9], позволяющую объективно оценить уровень СФ и способность к самообслуживанию пациентов с психическими расстройствами.

Оценка когнитивных функций пациентов с ДР осуществлялась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05». Психодиагностическая батарея включала тестирование кратковременной памяти (вербальной – запоминание слов и образной – запоминание эмоционально нейтральных лиц), внимания (избирательности – корректурная проба с кольцами Ландольта и распределения – отыскивание чисел по таблице Шульте), скорости реакции (простая зрительно-моторная реакция), исполнительных функций, включая оперативную память (арифметический счет), сдерживающий контроль (парадигма «go/no-go» – в тесте частичного выбора среди трех равновероятных цветовых сигналов «Функциональная подвижность нервных процессов», парадигма «стоп-сигнал» – реакция на движущиеся объекты в тесте «Баланс нервных процессов») и когнитивную гибкость (бинарный цветовой выбор по признаку тождества/различия выбора в тесте «Динамичность нервных процессов», а также модифицированный тест Струпа), исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения в «Стресс-тесте», а также понятийно-логического мышления (исключение слова).

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использо-

ванием компьютерных программ Microsoft Excel, MedCalc и SPSS и включала разнообразные методы описательной статистики, сравнения выборок (параметрические и непараметрические критерии), поиска связей между переменными (корреляционный анализ), поиска предикторов (множественной линейной регрессии). При этом уровень значимости статистических критериев оценивался по вероятности ошибки первого рода и соответствовал 0.05, а уровень мощности — по разнице (1 — вероятность ошибки второго рода), которая соответствовала не менее 0.8.

Для контроля показателей когнитивных функций исследуемых пациентов была набрана сопоставимая по среднему возрасту и половому составу группа здоровых добровольцев в составе 131 человека, прошедшего психодиагностическое обследование. В качестве контроля уровня СФ была набрана группа из 72 психически здоровых лиц трудоспособного возраста, также сопоставимая по среднему возрасту и половому составу с основной выборкой. Абсолютные показатели тестовых методик и шкал, определенные у участников контрольных групп, были ранжированы по квантилям на средние, выше или ниже среднего, высокие или низкие.

Результаты

В исследование было включено 211 пациентов с непсихотическими ДР. В выборке существенно преобладали лица женского пола — 168 женщин (79.6%) против 43 мужчин (20.4%). Средний возраст исследуемых больных составил 31.4 ± 7.7 года. Большинство пациентов (180 человек — 85.3%) имели высшее образование или являлись студентами высших учебных заведений. В браке состояли только 72 пациента (34.2%). На момент обращения профессионально были заняты 112 пациентов (53.1%). В исследуемую выборку вошло 100 пациентов с первичным депрессивным эпизодом, что составило 47% от общего числа больных, 72 (34%) — с диагнозом рекуррентного ДР и 39 пациентов (19%) с хроническими ДР, включая дистимию. Средний возраст дебюта аффективного заболевания составил 27 ± 6.75 года, средняя длительность заболевания — 52.4 ± 27.5 мес. Средний общий балл по шкале MADRS в изучаемой выборке составил 25 ± 5.8

При анализе исходных средних показателей СФ во всей выборке пациентов было показано, что ДР оказывает существенное негативное влияние на его уровень. Описанное негативное воздействие в равной мере выявлялось как при самооценке пациентом своего благополучия, так и при объективной оценке исследователем. Общие баллы обеих шкал — Q-LES-Q-SF (34.3 ± 5.6) и PSP (59.2 ± 7.2) у паци-

ентов с депрессией были достоверно ниже, чем у участников группы контроля (53.9 ± 7.8 по шкале Q-LES-Q-SF, 78.4 ± 7.5 по шкале PSP), сопоставимой по основным социодемографическим параметрам.

Все пациенты с ДР субъективно оценивали уровень своего СФ как низкий. Подобная оценка в целом соотносилась с результатами шкалы PSP, по данным которой 4 пациента (1.9%) были описаны, как имеющие уровень СФ ниже среднего, что нельзя трактовать как наличие статистически значимых отличий.

При оценке корреляции между показателями двух шкал было выявлено, что они достоверно коррелируют (коэффициент Пирсона $r=0.383$, $p=0.003$ и коэффициент Спирмена $\rho=0.326$, $p=0.012$), однако уровень корреляции как по Пирсону, так и по Спирмену следует квалифицировать как слабый (<0.5). По-видимому, слабая корреляция объясняется тем, что, несмотря на общность предмета оценки (СФ), имелись определенные расхождения между объективным и субъективным подходами. Так, шкала PSP, являясь объективным инструментом, отражала оценку фактического уровня функционирования больных с акцентом на формальные аспекты (наличие работы, учебы, социальных отношений), в то время как Q-LES-Q-SF в большей степени отражала субъективную удовлетворенность пациента собственным функционированием, качеством социальной жизни. Например, наличие трудовой занятости на момент обследования однозначно повышало балл шкалы PSP, в то время как пациент мог быть неудовлетворен своей работой и субъективно оценить этот показатель низко. В итоге у ряда больных с ДР выявлялись расхождения между объективной оценкой их социального статуса и субъективной удовлетворенностью им. Слабый уровень корреляции тем самым выступает в качестве обоснования использования обеих методик (объективной и субъективной) при оценке СФ пациентов с ДР.

При дальнейшем анализе отличия между методами оценки СФ становятся еще более очевидными (табл.1). Так, было выявлено статистически достоверное различие между оценками СФ у пациентов с ДР в зависимости от уровня образования по данным шкалы Q-LES-Q-SF, но не шкалы PSP. Лица с полным и неполным высшим образованием оценивали уровень своего СФ в депрессии достоверно ниже ($p=0,004$), чем пациенты со средним или средним специальным образованием. По-видимому, полученный результат отражает повышенную требовательность к своему уровню функционирования у лиц с более высоким образованием. В отношении трудового статуса были

Сравнение исходных показателей СФ в разных группах пациентов с ДР

Параметры		Q-LES-Q-SF		PSP	
		M±СКО	p*	M±СКО	p*
Пол	Мужчины	34.9±5.1	0,634	57.2±6.7	0.183
	Женщины	34.1±5.7		59.8±7.3	
Возраст	18-26 лет	34.3±4.7	0,649	58.3±6.9	0.055
	27-35 лет	33.0±4.2		56.5±4.6	
	36-57 лет	35.2±7.2		62.2±8.3	
Образование	Среднее и специальное	38.4±4.4	0,004	60.0±7.6	0.747
	Полное и неполное высшее	33.4±5.4		59.1±7.2	
Семейное положение	Одинокое	34.1±5.4	0,882	58.7±7.4	0.467
	Семейные	34.6±6.0		60.6±6.8	
Трудовая занятость	Нет	33.2±4.6	0,238	55.1±5.9	< 0.001
	Да	35.3±6.2		63.0±6.2	
Диагноз	ДЭ	34.2±5.3	0,968	58.8±6.0	0.054
	РДР	34.4±5.9		61.4±7.7	
	ХДР	34.1±5.9		53.8±6.8	
Возраст начала ДР	≤ 22 лет	34.3±4.9	0,111	57.9±7.3	0.529
	23-30 лет	33.1±5.1		59.6±7.1	
	≥31 года	37.0±6.9		60.5±7.6	
Длительность ДР	≤ 7 мес	34.5±5.4	0,950	59.4±5.9	0.080
	8-48 мес	33.8±4.8		55.5±7.4	
	≥5 лет	34.4±6.3		61.2±7.9	
Число эпизодов	1	34.3±5.2	0.432	58.5±6.0	0,580
	2	35.2±6.3		59.3±8.0	
	3 и более	33.0±5.3		60.8±8.8	
Длительность эпизода	≤ 4 мес	34.5±5.9	0.904	61.2±7.2	0.006 1-3: 0.005#
	5-7 мес	34.7±5.1		58.3±5.2	
	≥8 мес	33.3±5.2		53.3±5.8	
Синдромальный вариант депрессии	Апатический	37.8±5.2	0.364	56.3±3.7	0.512
	Астенический	35.0±4.5		56.5±7.4	
	Атипичный	35.6±5.7		61.9±6.9	
	Тоскливый	34.2±6.2		59.7±7.2	
	Тревожный	32.1±4.8		58.1±8.0	
MADRS общий балл	≤22	35.2±5.3	0.523	59.8±6.8	0.536
	23-27	33.8±5.2		60.1±7.5	
	28 и более	33.7±6.2		57.9±7.6	

Примечание — * значимость различий между группами; # значимость попарного сравнения с учетом поправки Бонферрони.

получены противоположные результаты — субъективное восприятие собственного СФ достоверно не зависело от того, работает пациент или нет. В свою очередь, по данным PSP отличия СФ в за-

висимости от трудового статуса были наиболее достоверными ($p < 0.001$), при этом уровень функционирования неработающих индивидов был закономерно ниже. Полученный результат соотносит-

Парные корреляции между исходными показателями шкал СФ и клинико-демографическими характеристиками пациентов с ДР

Показатели тестов	Коэффициенты корреляции Спирмена	
	Q-LES-Q-SF	PSP
Пол	-0.063	0.175
Возраст	0.078	0.286*
Образование	-0.382**	-0.042
Семейное положение	0.02	0.095
Трудовая занятость	0.155	0.542**
Диагноз	0.022	-0.045
Возраст начала ДР	0.059	0.162
Длительность ДР	-0.107	0.115
Число эпизодов	-0.069	0.132
Длительность эпизода	-0.166	-0.353**
Синдромальный вариант депрессии	-0.260*	-0.03
MADRS общий балл	-0.21	-0.109
MADRS объективные (видимые) признаки подавленности	-0.168	-0.075
MADRS субъективные признаки подавленности	-0.211	-0.04
MADRS внутреннее напряжение	-0.262*	-0.402**
MADRS недостаточный сон	0.091	-0.056
MADRS снижение аппетита	0.093	-0.017
MADRS нарушение концентрации внимания	-0.172	-0.159
MADRS апатия	-0.122	-0.067
MADRS утрата способности чувствовать	-0.196	-0.146
MADRS пессимистические мысли	-0.174	0.037
MADRS суицидальные мысли	-0.119	-0.034

Примечание – ** корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), * корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя).

ся с данными зарубежных исследований, в которых трудовой статус оценивается в качестве одного из важнейших предикторов СФ больных с депрессивными расстройствами [10]. Прочие социально-демографические параметры (пол, возраст, семейное положение) не оказывали существенного влияния на уровень СФ.

Заслуживающим внимания результатом является малое число отличий по уровню СФ в зависимости от клинических особенностей депрессивного эпизода. Так, субъективное восприятие собственного СФ по данным шкалы Q-LES-Q-SF не обнаруживало достоверных отличий в зависимости от нозологического диагноза, синдромальной картины аффективного эпизода, времени его дебюта, длительности или формальной тяжести согласно MADRS. В свою очередь, по данным PSP уровень СФ был достоверно ниже у пациентов с длительно

протекающим депрессивным эпизодом ($p=0.005$ после поправки Бонферрони). Кроме того, хуже СФ было у пациентов с хронической депрессией (отличие на уровне тенденции, $p=0.054$). Особого обсуждения заслуживает отсутствие достоверных отличий по уровню СФ (по обоим шкалам) в зависимости от тяжести депрессии по шкале MADRS. Данный результат, согласуясь с мнением некоторых исследователей [11], ставит под сомнение наличие прямой связи между уровнем СФ и тяжестью депрессии, а также заставляет искать другие факторы, ответственные за нарушение СФ, в том числе нейрокогнитивные.

Выявленные отличия находят свое подтверждение при проведении корреляционного анализа между баллами опросников СФ и основными социо-демографическими и клиническими параметрами (табл.2). Так, уровень образования де-

Предикторы исходных показателей СФ у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Q-LES-Q-SF	Среднее образование	5.23	0.001	0.287
	Синдром тревожной депрессии	-3.129	0.017	0.146
	Исключение слова точность	1.399	0.021	0.134
	БНП возбуждение	-1.449	0.03	0.119
PSP	MADRS внутреннее напряжение	-4.865	<0.001	0.33
	Трудовая занятость	-5.744	<0.001	0.268
	Динамичность динамичность	4.551	0.017	0.089
	Длительность эпизода	-0.179	0.017	0.089
	Отыскивание чисел скорость	2.28	0.024	0.08

монстрирует отрицательную и слабую, но статистически достоверную корреляцию с результатами Q-LES-Q-SF, а трудовой статус – положительную статистически достоверную корреляцию средней степени с результатами PSP. Также PSP демонстрирует слабую, однако достоверную корреляцию с возрастом, что может отражать более выраженное влияние депрессии на СФ лиц младшего возраста.

Длительность депрессивного эпизода закономерным образом обнаруживала слабую отрицательную корреляцию с результатами PSP. Наличие слабой отрицательной статистически достоверной корреляции баллов Q-LES-Q-SF с синдромальным вариантом депрессивного синдрома отражает ухудшение СФ в ряду от апатической до тревожной депрессии. Кроме того, были выявлены также определенные корреляции между СФ и клиническими параметрами. Внутреннее напряжение было единственным отдельным симптомом шкалы MADRS, который обнаруживал слабую отрицательную корреляцию с результатами как Q-LES-Q-SF, так и PSP, подтверждая негативное влияние внутреннего напряжения на СФ.

При корреляционном анализе взаимосвязи между исходными показателями когнитивных и социальных функций было выявлено несколько слабых корреляций. Так, в методике «стоп-сигнал» (БНП) показатель возбуждения демонстрировал статистически достоверную слабую отрицательную корреляцию как с результатами Q-LES-Q-SF ($\rho = -0.338$, $p < 0.05$), так и с результатами PSP ($\rho = -0.314$, $p < 0.05$). Также было выявлено наличие слабой отрицательной корреляции левополушарного доминирования в тесте Струпа с показателями шкалы PSP ($\rho = -0.291$, $p < 0.05$). Заслуживает упоминания, что оба показателя, демонстрировавших корреляцию с СФ, относились к испол-

нительным функциям.

С учетом выявленных корреляций была принята дополнительная попытка ответить на вопрос, что больше влияет на СФ пациентов с ДР, с помощью модели множественной линейной регрессии. В данную модель в качестве потенциальных предикторов были включены следующие факторы: пол, возраст, уровень образования, семейное положение, трудовая занятость, возраст начала ДР, длительность ДР, диагноз, синдромальный вариант депрессии, число эпизодов, продолжительность эпизода, исходные общий балл и отдельные пункты MADRS, а также все показатели когнитивных тестов.

Как показал анализ, предикторы СФ по шкалам Q-LES-Q-SF и PSP оказались различными (табл.3).

Субъективная оценка СФ у пациентов с ДР зависела от уровня образования, варианта депрессивного синдрома и некоторых когнитивных параметров. Более низкой субъективной оценке способствовали: более высокий уровень образования, тревожный вариант депрессивного синдрома, более высокий уровень возбуждения при реакции на движущийся объект (БНП) и худшие показатели понятийно-логического мышления.

Объективный социальный статус больных с ДР, оцениваемый по шкале PSP, во многом определялся характеристиками ДР и когнитивного функционирования. Снижению объективной оценки социального статуса способствовали: выраженное внутреннее напряжение по шкале MADRS, большая длительность депрессивного эпизода, отсутствие трудовой занятости, низкая способность к освоению нового навыка («Динамичность») и низкая скорость распределения внимания («Отыскивание чисел»).

Обобщая полученные данные, следует подчеркнуть, что СФ и его нарушение у больных с ДР является сложным конструктом, на который оказывают влияние различные факторы, в числе которых социо-демографические, клинические и нейроркогнитивные. Данное утверждение доказывается тем, что предикторами результативности оценок по шкалам Q-LES-Q-SF и PSP оказались показатели из всех описанных выше групп параметров.

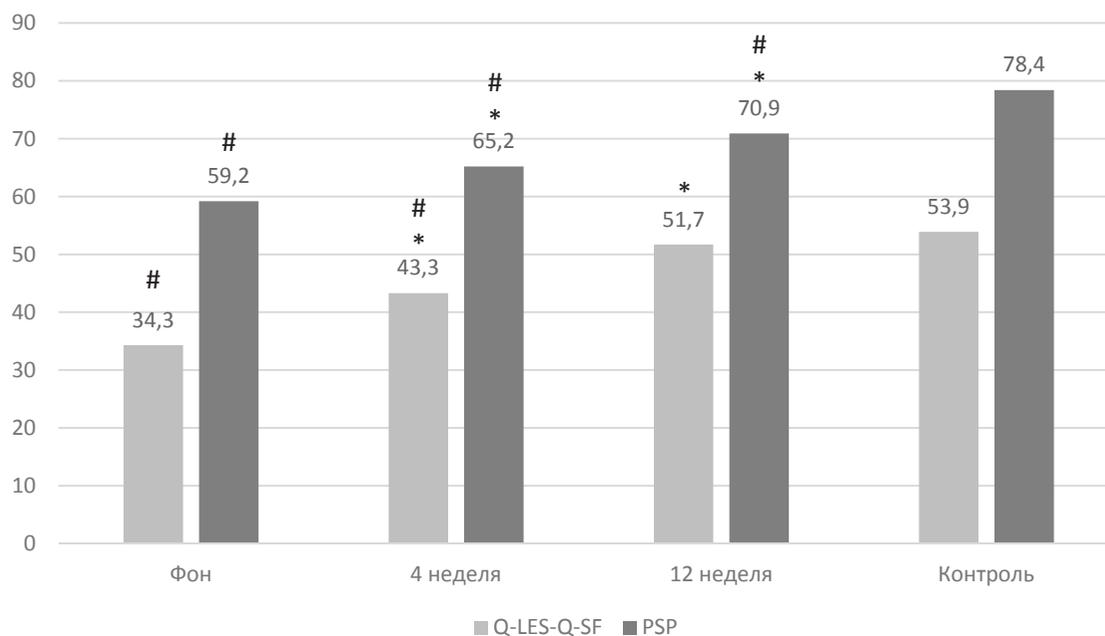
Также упоминается заслуживает тот факт, что на момент включения в исследование не было продемонстрировано явной взаимосвязи уровня СФ с основными клиническими параметрами, которые учитываются при установлении диагноза и подборе лекарственной терапии, — нозологическим диагнозом и формальной тяжестью депрессии. В связи с этим проблема сниженного уровня СФ заслуживает дополнительного внимания и оценки как в рутинной клинической практике, так и при выполнении исследований.

Оценка динамики СФ у пациентов с ДР в ходе антидепрессивной терапии

При анализе динамики улучшения СФ на фоне антидепрессивной терапии было установлено, что уже к 4-й неделе произошло статистически достоверное улучшение как по данным шкалы Q-LES-Q-SF, так и по данным шкалы PSP, что является безусловным доказательством положительного влияния антидепрессивной терапии на социальный статус больных с ДР. Тем не менее было также установлено более выраженное влияние антидепрессивной терапии на субъективное восприятие СФ,

которое стало очевидным к 12-й неделе. На момент завершения исследования по данным Q-LES-Q-SF пациенты не демонстрировали статистически достоверных отличий от участников группы контроля. В свою очередь, показатели шкалы PSP у пациентов с ДР, несмотря на явное улучшение к концу исследования, все же достоверно отличались в худшую сторону от аналогичных показателей у участников группы контроля (см. рис.).

Анализ СФ с делением на страты (низкий — ниже среднего — средний — выше среднего — высокий уровень) на фоне терапии позволил подтвердить приведенный выше тезис о наличии существенных отличий между субъективным и объективным восприятием уровня СФ. Так, результаты шкалы Q-LES-Q-SF продемонстрировали тенденцию к существенному улучшению на фоне терапии безотносительно собственно эффекта. При завершении исследования лишь около 30% по-прежнему сообщали о том, что их СФ является низким, в то время как 24 и 30% соответственно расценивали уровень функционирования как средний и выше среднего. Наконец, было несколько пациентов (6 наблюдений, 3,9%), которые по результатам лечения оценили свое СФ как высокое. В свою очередь, по результатам PSP более чем у 60% пациентов после завершения курса терапии оставался с низкий уровень СФ, около 30% оценивались как имеющие уровень СФ ниже среднего, и лишь 5,2 и 3,2% пациента соответственно были квалифицированы как лица с СФ среднего уровня и выше среднего. Пациентов, которые после курса лечения оценивались как имеющие высокий уровень СФ, не было



Примечание. * значимость различий по сравнению с исходным уровнем по критерию Вилкоксона <0,05; # значимость различий по сравнению с контролем по критерию Манна - Уитни <0,05

Рис. Динамика СФ в процессе терапии у пациентов с ДР.

вовсе. Подобные отличия могут быть отчасти объяснены двумя способами. Во-первых, вряд ли закономерным было бы ожидать немедленное или существенное улучшение социального статуса (например, нахождение работы), у пациентов только что завершивших курс антидепрессивной терапии. Во-вторых, существенное улучшение субъективной оценки СФ может быть следствием эффекта плацебо – пациенты, получающие психиатрическую помощь, более склонны оценивать свое состояние как удовлетворительное в аспекте не только симптомов, но и способности функционировать.

Еще более существенные отличия были выявлены при сравнении баллов шкал в группах респондеров/нон-респондеров и ремиттеров/нон-реммиттеров. Респондеры и нон-респондеры демонстрировали достоверную динамику баллов по шкале Q-LES-Q-SF, однако итоговый балл после лечения в группах респондеров и нон-респондеров был различным и отличался достоверно ($p < 0.001$). Также следует отметить, что в группе респондеров динамика среднего балла Q-LES-Q-SF была настолько существенной, что в результате лечения не было выявлено статистически достоверных различий с результатами группы контроля.

В свою очередь, по результатам опросника PSP также была выявлена наличие положительной динамики по сравнению с исходными значениями, однако ни в одной из групп итоговый результат не приблизился к показателям группы контроля. Кроме того, не было выявлено статистически значимых отличий между респондерами и нон-респондерами по результатам теста PSP ($p = 0.556$). Иными словами, объективно оцениваемое СФ демонстрировало улучшение по мере терапии, однако степень этого улучшения не зависела, собственно, от наличия терапевтического респонса и, вероятно, отражала факторы иного рода (участие в терапевтическом процессе, активация, расширение круга общения за счет посещения врача и общения с другими пациентами и т. д.).

В целом аналогичные результаты были получены при сравнении участников группы контроля с пациентами, разделенными на достигших и не достигших симптоматической ремиссии. По результатам шкалы Q-LES-Q-SF выявлена достоверная динамика как в группе ремиттеров, так и в группе нон-реммиттеров, причем итоговые результаты между группами отличались статистически значимо ($p = 0.001$). Закономерным образом в группе ремиттеров показатели Q-LES-Q-SF по итогам лечения не демонстрировали достоверных отличий от группы контроля. В свою очередь результаты PSP даже после выделения пациентов, достигших ре-

миссии, по-прежнему статистически достоверно отличались в худшую сторону от группы контроля и от результатов группы нон-реммиттеров ($p = 0,727$). Подобный результат выступает в качестве существенного свидетельства того, что объективное улучшение СФ не соотносится в точности по времени с клиническим улучшением.

При сравнении динамики баллов Q-LES-Q-SF и PSP между различными группами, выделенными по социодемографическому и клиническому признаку, были получены закономерности, соотносимые с таковыми при оценке СФ пациентов на момент включения в исследование (см. табл.1). Так, достоверно лучшая динамика показателей Q-LES-Q-SF была обнаружена у лиц с высшим образованием ($p = 0.027$). Такой результат на первый взгляд кажется противоречивым, так как на момент включения в исследование у пациентов с высшим образованием СФ было хуже. Однако данное противоречие не является неразрешимым и может быть объяснено тем фактом, что лица с более высоким образовательным уровнем более остро воспринимали социальные ограничения, связанные с депрессией, и в то же время испытывали больше преимуществ и чувствовали себя лучше после разрешения депрессивного эпизода.

Еще более любопытные результаты касались трудового статуса. В то время как субъективное восприятие улучшения было более отчетливым у лиц с высшим образованием ($p = 0.035$), объективный прогресс в СФ был достоверно более выраженным у лиц, не занятых в трудовой деятельности ($p = 0.003$). По-видимому, большая динамика субъективного восприятия у трудоустроенных пациентов была связана с тем, что они становились более социально активными после редукции депрессивной симптоматики, мешавшей им функционировать в полной мере. С другой стороны, больший прирост объективного уровня СФ у неработающих пациентов связан с тем, что определенная часть неработающих на момент включения в исследование больных за время 12-недельного курса терапии находила работу либо активизировалась в какой-либо другой сфере, тем самым получая большие баллы при объективной оценке.

Как и в случае с оценкой на момент включения в исследование, дополнительная информация была получена с помощью корреляционного анализа. Так, объективный уровень СФ обнаруживал слабую отрицательную корреляцию с возрастом пациентов ($\rho = -0.285$, $p < 0.05$), что отражает хорошо известные и объяснимые трудности социальной адаптации, свойственные людям пожилого возраста. Слабые, но статистически значимые корреляции динамики баллов Q-LES-Q-SF с обра-

зованием ($\rho=0.294, p<0.05$) и трудовым статусом ($\rho=0.280, p<0.05$) и отрицательная слабая корреляция динамики PSP с трудовым статусом ($\rho=-0.399, p<0.05$) согласуются с результатами, представленными выше, и подтверждают их достоверность. Кроме того, при корреляционном анализе обнаружены слабые отрицательные корреляции длительности ДР в целом с динамикой PSP ($\rho=-0.267, p<0.05$) и длительности актуального депрессивного эпизода с динамикой Q-LES-Q-SF ($\rho=-0.268, p<0.05$). Интерпретация этих результатов заставляет предположить, что при затяжных депрессиях субъективное восприятие СФ нормализуется хуже, чем при относительно коротких депрессивных эпизодах. В свою очередь, объективный уровень СФ хуже восстанавливался у пациентов с длительно протекавшим ДР, что в полной мере отражает накапливающее негативное влияние аффективного заболевания на основные сферы функционирования. Больные с депрессивными расстройствами по мере течения заболевания теряют профессиональные навыки, друзей, меняется их стереотип жизни, что закономерным образом нарушает способность к адаптации за относительно короткий 12-недельный курс лечения.

Корреляции клинических параметров с динамикой СФ были менее многочисленны. Упоминания заслуживает слабая корреляция внутреннего напряжения по MADRS с динамикой PSP ($\rho=0.338, p<0.05$). Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом: объективное улучшение СФ было более отчетливым у пациентов с исходно высоким уровнем тревоги. Подобный результат может быть связан с тем, что высокий уровень тревоги может оказывать существенное влияние на функционирование, приводя к избеганию работы, досуга или встречи с друзьями, а купирование тревожной симптоматики в процессе

терапии оказывает отчетливое положительное влияние на СФ.

Наконец, корреляционный анализ продемонстрировал, что редукция общего балла MADRS наиболее важна для субъективной удовлетворенности собственным уровнем функционирования ($\rho=-0.449, p<0.05$).

Динамика СФ обнаруживала существенно большее число достоверных корреляций с результатами когнитивных тестов, причем в большей степени обнаруживались корреляции с динамикой субъективной оценки. Так, субъективное улучшение коррелировало со скоростью арифметического счета ($\rho=0.355, p<0.05$), а также точностью ($\rho=0.362, p<0.05$) и сложностью ($\rho=0.420, p<0.05$) стресс-теста. Динамика объективного уровня СФ обнаруживала связь лишь с показателем «левополушарности» в тесте Струпа ($\rho=0.443, p<0.05$).

Как и в случае с оценкой СФ на момент включения в исследование, для установления предикторов динамики было выполнено исследование на модели множественной линейной регрессии. Анализ предикторов изменения СФ на фоне терапии обнаружил различные предикторы улучшения Q-LES-Q-SF и PSP (табл.4). При этом предикторами динамики по обоим шкалам также оказались социодемографические, клинические и когнитивные параметры.

Более выраженной положительной динамикой балла Q-LES-Q-SF в ходе антидепрессивной терапии способствовали высокий уровень образования, большая редукция общего балла MADRS, лучшая точность исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения (стресс-тест) и большая «полнезависимость» в тесте Струпа, в то время как наличие нарушений концентрации внимания, оцениваемое по MADRS, выступало в качестве предиктора худшей динамики.

Таблица 4

Предикторы динамики показателей СФ у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Δ Q-LES-Q-SF	Стресс-тест <i>точность</i>	5.123	<0.001	0.321
	MADRS процент редукции	-0.140	0.001	0.215
	Образование среднее	-6.038	0.004	0.151
	тест Струпа <i>полнезависимость</i>	-2.014	0.006	0.136
	MADRS нарушение концентрации внимания	-2.039	0.044	0.071
Δ PSP	Трудовая занятость (отсутствие)	3.561	<0.001	0.212
	Динамичность <i>динамичность</i>	4.28	0.001	0.157
	Тест Струпа <i>левополушарное доминирование</i>	4.389	0.003	0.136
	Возраст	-0.143	0.009	0.101

Предикторами улучшения объективного СФ, оцениваемого по шкале PSP, в ответ на терапию антидепрессантами являлись: более молодой возраст больных, отсутствие трудовой занятости на момент включения в исследование, лучшая способность формировать новые навыки («Динамичность»), а также «левополушарность» в тесте Струпа.

Обсуждение и выводы

В результате исследования было показано отсутствие прямого параллелизма между объективным уровнем СФ (измеренного с помощью шкалы PSP) и его субъективным восприятием (по данным шкалы Q-LES-Q-SF). Установлено, что СФ представляет собой гетерогенный конструкт, в формирование которого осуществляют вклад социодемографические, клинические и нейрокогнитивные параметры, что в полной мере согласуется с принятой в настоящее время биопсихосоциальной парадигмой. Нарушения исполнительных функций, прежде всего сдерживающего контроля и когнитивной гибкости, а также нарушения внимания являются значимыми когнитивными прогностическими факторами, ухудшающими СФ у пациентов с ДР.

При оценке динамики уровня СФ на фоне антидепрессивной терапии было установлено, что субъективное восприятие СФ улучшается достоверно быстрее и полнее, нежели объективное. Кроме того, только субъективное восприятие СФ демонстрировало отчетливую связь с положительной динамикой тяжести депрессии по данным шкалы MADRS. На этом основании можно сделать вывод, что для объективного улучшения СФ недостаточно только лекарственной терапии, по-видимому, требуется комбинирование с социореабилитационными мероприятиями. Среди когнитивных предикторов восстановления СФ у пациентов с ДР наибольшее значение имеют высокие показатели когнитивной гибкости.

Относительная независимость нарушений СФ от клинических проявлений депрессии заставляет рассматривать их в качестве самостоятельной терапевтической мишени, требующей комплексного подхода, включающего наряду с антидепрессивной психофармакотерапией также психотерапию.

Литература

1. Lecrubier Y. Depressive illness and disability // *European Neuropsychopharmacology*. — 2000. — V. 10. — P. S439-S443. doi: 10.1016/s0924-977x(00)00111-5.
2. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. — 2011. — С. 432. [Krasnov V.N. Affective spectrum disorders. — 2011. — P. 432. In Russian]
3. Шмуклер А. Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2016. — Т. 26. — №. 4. — С. 72-76. [Shmukler A.B. The value of cognitive impairment for assessing the pathogenesis, clinical picture and treatment of depression // *Social and Clinical Psychiatry*. — 2016. — V. 26. — №. 4. — P. 72-76. In Russian].
4. Аведисова А.С. Ремиссия при терапии антидепрессантами: признак стабилизации состояния или признак снижения активности процесса? // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 33-37. [Avedisova A.S. Remission during antidepressant therapy: a sign of stabilization of the state or a sign of a decrease in the activity of the process? // *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. — 2008. — T. 10- No. 2. — P. 33-37. In Russian].
5. Мосолов С.Н., Потанов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Забелина И.Н. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2011. — Т. 21. — №. 3. — С. 36-42. [Mosolov S.N., Potanov A.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B., Zabelina I.N. Validation of standardized clinical and functional criteria for remission in schizophrenia // *Social and Clinical Psychiatry*. — 2011. — T. 21. - No. 3. — P. 36-42. In Russian].
6. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety*. — 2013. — 30. — P. 515-527. DOI: 10.1002/da.22063.
7. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. — 1979. — 134: 382-389. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382.
8. Endicott J. et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure // *Psychopharmacol. Bull.* — 1993. — 29(2). — P. 321-326. PMID: 8290681.
9. Mauzer K.T. et al. Social competence in schizophrenia premorbid adjustment social skill and domains of functioning // *J. Psychiatr. Res.* — 1990. — V. 24. — P. 51-63. DOI: 10.1016/0022-3956(90)90024-k.
10. Kupferberg A., Bicks L., Hasler G. Social functioning in major depressive disorder // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2016. — 69. — P. 313-332. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.002.
11. Godard J. et al. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study // *Psychiatry Res.* — 2012. — 196. — P. 145-153. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.09.013.

НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ПЕРИОД COVID-19 ПАНДЕМИИ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

М.А. Самушия, С.М. Крыжановский*, В.И. Шмырев, Т.З. Беришвили
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC. A CLINICAL LECTURE

M.A. Samuchia, S.M. Kryzhanovskiy, V.I. Shmirev, T.Z. Berishvili
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

В настоящее время мир переживает пандемию новой коронавирусной инфекции. Если предположить, что очень большое число людей будет инфицировано SARS-CoV-2, то непосредственные последствия для психического здоровья могут быть значительными. Более чем у трети пациентов с COVID-19 развиваются нервно-психические симптомы, включая головную боль, парестезии и нарушение сознания, аффективные расстройства. Пандемии, предшествовавшие гриппу, сопровождались долгосрочными нервно-психическими последствиями, и поэтому вполне возможно, что другие крупномасштабные вирусные инфекции могут вызывать устойчивую психическую заболеваемость. В связи с этим клиницисты должны знать о возможности возникновения психоэмоциональных расстройств и неврологических осложнений в последующем. В данной лекции представлен обзор нейропсихиатрических последствий COVID-19, наблюдавшихся в период предыдущих и текущих пандемий. Обзор основан на эпидемиологических, патофизиологических и клинических исследованиях. Приводятся сведения об эффективных терапевтических вмешательствах, которые помогут клиницистам сориентироваться в курации больных с психоэмоциональными расстройствами.

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

Abstract

Currently, the world is experiencing a pandemic of a new coronavirus infection. If to assume that a very large number of people will be infected with SARS-CoV-2, immediate mental health consequences would be significant. More than a third of patients with COVID-19 develops neuropsychiatric symptoms including headache, paresthesia, impaired consciousness and affective disorders. The pandemics that had preceded influenza were accompanied by long-term neuropsychiatric consequences, and therefore, it is quite reasonable to suggest that other large-scale viral infections may cause persistent mental problems. In this regard, clinicians should be aware of possible psychoemotional disorders and neurological complications in future. This lecture provides an overview of the neuropsychiatric consequences of COVID-19 based on the epidemiological, pathophysiological, and clinical findings obtained in previous and current pandemic events. It also discusses effective therapeutic interventions which will help clinicians to navigate the management of patients with emotional disorders.

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

Ссылка для цитирования: Самушия М.А., Крыжановский С.М., Шмырев В.И., Беришвили Т.З. Нейропсихические расстройства в период covid-19 пандемии. Клиническая лекция. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 72-81.

В 2020 г. была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции. Масштабы пандемии позволяют предположить, что большая часть населения земного шара будет инфицирована вирусом. Коронавирусы относятся к семейству РНК-вирусов, включающему до 40 подвидов. Коронавирусы вызвали две заметные эпидемии: тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и ближневосточный респираторный синдром (БВРС) соответственно в 2002 и 2012 гг.

Первоначальные клинические описания новой коронавирусной инфекции содержали в основном описание респираторных симптомов. Позднее были получены свидетельства, что вирус обладает нейроинвазивными свойствами и может вызывать целый спектр неврологических и психических нарушений. При этом нарушения могут развиваться и в результате иммунного ответа. Спектр психоневрологических рас-

стройств широк и охватывает когнитивные, аффективные, поведенческие и очаговые неврологические расстройства. Данные о симптомах указывают на то, что делирий характерен для острых стадий ОРВИ, БВРС и COVID-19. Психические расстройства, такие как депрессия, тревожные расстройства, усталость и посттравматическое стрессовое расстройство, были выявлены после острых стадий эпидемий, вызванных коронавирусами.

Наряду с этим сама по себе пандемия стала сильным стрессорным фактором для населения и оказала влияние на все социальные и экономические аспекты жизни. Предыдущие пандемические события свидетельствуют о том, что неврологические и психические симптомы проявляются при острой вирусной инфекции или через различные периоды времени после заражения. Нейропсихиатрические симптомы, такие как бессонница, тревога, депрессия, мания, психоз, суицидальное поведение и бред, отмечали во время пандемий гриппа в 18-19 веках. Связь между прогрессирующим распространением новых случаев COVID-19 и психиатрическими последствиями уже установлена. Это в основном связано с широким социальным воздействием пандемической ситуации и ответными мерами правительства, такими как социальное дистанцирование и карантин. Инфицированные и неинфицированные популяции могут быть подвержены к генерализованной тревоге и стрессу в ответ на определенные переживания. Другие переживания могут быть специфичны для людей, инфицированных вирусом, среди них озабоченность прогнозом своей болезни, стигматизация или травматические воспоминания о серьезных заболеваниях. Страхи болезни, смерти и неуверенность в завтрашнем дне являются значительными психологическими стрессорами для населения, а социальная изоляция, возникающая в результате потери структурированной образовательной и трудовой деятельности, также угрожает ухудшением общественного психического здоровья. Эта пандемия является потенциальным источником прямой и косвенной травмы для всех, что только еще больше подчеркивается тревожными сообщениями о случаях самоубийств, связанных со страхом заражения или распространения COVID-19.

Распространённость психических расстройств у пациентов с COVID-19 оценивается в пределах от 20 до 40%, спектр представлен как тревожно-депрессивными расстройствами, которые можно квалифицировать в рамках **нозогений** — психогенных расстройств, манифестирующих в связи с диагностикой острой респиратор-

ной вирусной инфекции, **соматогений** (соматогенные депрессии, симптоматические психозы и эндогенноморфный психоз) — психопатологических состояний, возникающих в результате патологического воздействия на центральную нервную систему соматических вредностей (как результат непосредственного поражения ЦНС вирусом, так и опосредованно в связи с формированием полиорганной недостаточности), **неврологических осложнений COVID-19**, протекающих с психическими расстройствами (энцефалопатии/энцефалит и др.), и **ятрогений** — психических расстройств, манифестирующих в связи с приемом медикаментов, вызывающих психические нарушения.

Однако практически у всех пациентов с COVID-19 выявляется астенический симптомокомплекс. Он обнаруживается на всех этапах болезни, резко нарастая по мере развития заболевания и медленно регрессируя в дальнейшем. Это расстройство может пройти и без вмешательства психиатра или невролога, но требует обязательного учета при клинико-психопатологическом анализе и дифференциальной диагностике с другими психическими нарушениями. **Астенический симптомокомплекс** включает в себя физическую и психическую слабость, быстрое истощение, наступающее порой даже после незначительных усилий, эмоциональную неустойчивость (лабильность) с легким возникновением реакций слабодушия, раздражения, обиды, отчаяния, подавленности, беспокойства, паники. Как правило, выявляются и связаны с истощением легкие когнитивные расстройства, преимущественно динамического характера — нарушения внимания (невозможность сосредоточения вследствие повышенной отвлекаемости, невозможности его привлечь и направить на что-то определенное), ослабление памяти (запоминания и быстрого воспроизведения нужной информации), дефицит поведенческого, идеаторного и эмоционального контроля. Изменяется и общая чувствительность, отмечаются гиперестетические явления, в частности, гиперпатия и гиперакузия. Реже, при прогрессировании заболевания, гиперестезия сменяется гипостезией с пониженной реакцией на внешние раздражители. В рамках астенического симптомокомплекса можно рассматривать и весьма распространенную при COVID-19 диссомнию, с затруднением засыпания, прерывистым сном, наступление которого перестает соответствовать времени суток. В происхождении диссомнии играют роль и гиперестетические явления, и тревожные реакции с неуправляемыми «наплывами мыслей» (ментизмом).

Основные факторы риска развития и общий диагностические критерии нозогенных (психогенные) реакций

Факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Наличие витальной угрозы от соматической патологии: распространенные среди населения представления о возможном смертельном исходе заболевания, неопределенном инкубационном периоде вирусной инфекции, ее возможной бессимптомной передаче, и т.п.; • Чувство утраты контроля над происходящими событиями: субъективно тяжелые проявления заболевания, недостаточно разработанные методы лечения, отсутствие способов контроля своего состояния доступных для самого больного и т.п.; • Особая обстановка в стационаре: пространственное деление «чистой» и «грязной» зоны, невозможность покинуть красную зону (отсутствие прогулок, социальная изоляция), окружение медицинскими сотрудниками, одетыми в средства индивидуальной защиты, что затрудняет привычную коммуникацию с врачом и средним/младшим медперсоналом (отсутствие эмоционального, физического контакта, невозможность «считывания» эмоциональных реакций медицинского работника и т.п.); • Факторы, связанные с повышением уровня стигматизации и дискриминации пациентов с COVID-19: опасение нарушения своих личных прав в рамках борьбы с вспышкой инфекции;
Диагностические критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Наличие временной связи между началом психических расстройств и факторами риска (манифестация в пределах нескольких суток); • Содержание переживаний связано с актуальным соматическим заболеванием; • Продолжительность не более 6 мес.; • Формирование неадекватных представлений в отношении заболевания и лечения, нарушение комплаентности к терапии, сужении возможностей реабилитации, так и в сторону снижения значимости соматического состояния либо уверенности в ошибочности тяжести установленного диагноза и отсутствии угрозы для жизни;

Нозогении — психогенные расстройства, манифестирующие в связи с диагностикой острой респираторной вирусной инфекции (провоцирующие факторы: семантика, клинические проявления, особые условия нахождения в стационаре, стигматизация и др.). В таблице представлены факторы риска развития, а также общие диагностические критерии нозогенных реакций, которые можно разделить на:

1. тревожно-фобические ипохондрические реакции;
2. тревожно-диссоциативные реакции;
3. тревожно-депрессивная реакция.

Тревожно-фобические ипохондрические нозогенные реакции

Диагностические критерии:

1. Общие критерии нозогенных реакций (см. выше).
2. Преобладание в статусе утрированной и стойкой тревоги о здоровье с ипохондрической настороженностью, интрузивными мыслями и представлениями, связанными с COVID-19, страхом смерти.
3. Субсиндромальные аффективные расстройства (сниженный фон настроения, раздражительность, эмоциональная лабильность).
4. Расстройства сна.
5. Лабильность тревоги и сопутствующих проявлений сниженного настроения в зависимости от смены обстоятельств течения респираторной инфекции (явления психосоматического параллелизма).
6. Патологическая восприимчивость к телесным ощущениям, обостренное самонаблюдение,

тщательная регистрация малейших признаков телесного неблагополучия.

7. Гипертрофированная озабоченность побочными симптомами лекарственных средств.

8. Соматовегетативная симптоматика (лабильность артериального давления и ЧСС, головокружения), конверсионная симптоматика (явления астазии-абазии, афонии, гипостезии по типу «носков» и «перчаток», истералгий, «кома в горле» и др.) и органо-невротические проявления (признаки «поведенческой одышки», кардионевроза, абдоминалгии и другие жалобы при отсутствии верифицированной соматической патологии).

9. Активное участие пациента в ходе лечебного процесса с контролем за всеми медицинскими манипуляциями.

10. Нарушение приверженности к терапии: комплаентное поведение лабильно — от первичной «симбиотической» связи с врачом до разочарования в компетентности врача, возможной самостоятельной коррекции терапии, поиска новых (часто нетрадиционных) способов лечения.

Тревожно-диссоциативные нозогенные реакции

Диагностические критерии:

1. Общие критерии нозогенных реакций (см. выше).
2. Отсутствие осознанности собственного соматического состояния; уверенность в ошибочности тяжести установленного диагноза и отсутствии угрозы для жизни.
3. Бравата, демонстративно-пренебрежительное отношение к вопросам прогноза заболевания.

4. Признаки маскированной тревоги (разнообразные телесные сенсации и вегетативные расстройства, имитирующие соматическую патологию, органоневротические расстройства).

5. Снижение комплаентности на фоне недостаточности оценки тяжести и прогноза заболевания, пренебрежительное отношение к режиму самоизоляции, соматическому неблагополучию и лечению.

6. Игнорирование субъективно не удовлетворяющих форм диагностики и терапии с формальным соблюдением рекомендаций врача и недостаточный субъективный контроль за лечебным процессом.

7. Позднее обращение за помощью в связи с продолжительным игнорированием соматической симптоматики.

Тревожно-депрессивная нозогенная реакция

Диагностические критерии:

1. Сниженный фон настроения с подавленностью, тоской (неопределенное, диффузное ощущение, чаще в форме непереносимого гнета в груди или эпигастрии) с унынием, безнадежностью.

2. На фоне сниженного настроения доминируют симптомы тревоги, связанные с COVID-19.

3. Отсутствие психомоторной заторможенности.

Психические состояния, связанные со стрессом, включая расстройства настроения и употребление психоактивных веществ, связаны с суицидальным поведением. Выжившие после COVID-19 также могут быть подвержены повышенному риску самоубийства. Кризис COVID-19 может привести к увеличению числа самоубийств во время и после пандемии. Последствия кризиса COVID-19 для психического здоровья, включая суицидальное поведение, вероятно, будут присутствовать в течение длительного времени и достигнут пика позже, чем фактическая пандемия. Чтобы уменьшить количество самоубийств во время кризиса COVID-19, крайне важно уменьшить стресс, тревогу, страхи и одиночество среди населения в целом и повысить настроенность специалистов здравоохранения в отношении выявления суицидальной активности.

Общие принципы диагностики суицидальных мыслей у больных с депрессией

- Наличие суицидальных мыслей/действий следует выяснять у каждого пациента с депрессией перед началом лечения.

- Расспрос о наличии суицидальных мыслей безопасен и не повышает риск совершения самоубийства.

- Абсолютное большинство пациентов с суицидальными мыслями ищут помощи и готовы делиться своими переживаниями с врачом.

- Более эффективным является неформальный расспрос, вопрос о наличии суицидальных мыслей должен закономерно следовать из контекста беседы.

- Примеры вопросов о суицидальных мыслях:

- «бывает ли так, что хочется заснуть и не просыпаться?»

- «появляются ли мысли, что Вы только обуза для близких, а ваша смерть принесет им облегчение?»

- «есть ли у Вас ощущение, что жизнь не стоит того, чтобы ее продолжать?»

Вопрос о наличии суицидальных мыслей можно повторить в переформулированном виде в конце беседы после установления более доверительных отношений с пациентом.

Предикторы суицидального риска

Социодемографические:

1. Мужской пол.
2. Подростковый или пожилой возраст.
3. Социальная изоляция.
4. Утрата близких родственников.
5. Жизненный крах (утрата работы, места жительства).
6. Злоупотребление алкоголем/наркотиками.
7. Доступность средств суицида.

Наследственные и анамнестические:

1. Суицидальные мысли, действия или самоповреждения в анамнезе
2. Завершенный суицид или склонность к суицидальному шантажу у кровных родственников.

Связанные с клинической структурой депрессии:

1. Идеи виновности, собственной греховности, бессмысленности лечения.
2. Стойкая бессонница.
3. Дисфорический аффект (раздражительность).
4. Генерализованная тревога.

Связанные с особенностями сопутствующего соматического заболевания:

1. Недавно установленный диагноз тяжелого заболевания (тяжелое течение COVID-19, проявления стигматизации в связи с инфекционным заболеванием, другие тяжелые сопутствующие соматические заболевания, например, злокачественное новообразование, ВИЧ-инфекция и др.).

2. Наличие мучительных неконтролируемых симптомов (стойкие боли, нарушения дыхания, глотания, утрата контроля за тазовыми функциями).

Соматогении и неврологические расстройства, формирующиеся в связи с повреждением ЦНС COVID-19

В литературе рассматривается несколько причин поражения нервной системы MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2: прямое избирательное воздействие вируса на краниальные нервы и ткань мозга; выработка вирусом нейротоксинов; активация вирусом нейромедиаторов воспаления; перемещение вируса в эндотелий церебральных сосудов, внедрение в структуры мозга; вторичное повреждение вследствие развития острого, подострого аутоиммунного процесса. Спектр психоневрологических нарушений при COVID-19 весьма широк — от легких психических нарушений в виде астении с эмоциональной лабильностью (см. выше) до выраженных экзогенно-органических расстройств, в том числе соматогенных психозов или состояний с преобладанием неврологических нарушений, ранжированных от краниальных мононевропатий, клинически проявляющихся в виде аносмии, агевзии/дисгевзии и др., до острой воспалительной полинейропатии Гийена–Барре и тяжелых поражений головного и спинного мозга в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии, нарушения мозгового кровообращения и миелопатий.

Факторы риска:

- метаболические нарушения как результат полиорганной недостаточности;
- прямое повреждение ЦНС;
- социальные и психологические факторы: важным фактором, способствующим возникновению делирия в отделении интенсивной терапии во время вспышки SARS-CoV-2, является социальная изоляция, что может быть особенно сложно для пожилых людей, которые менее склонны прибегать к виртуальным или электронным методам межличностного общения;
- ятрогенные факторы: лекарственные средства преимущественно с холинолитической активностью. Длительная механическая вентиляция и иммобилизация также в значительной степени способствуют увеличению риска делирия в отделении интенсивной терапии;
- соматическая отягощенность (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, органические заболевания ЦНС и др.)

Соматогенная депрессия — аффективное расстройство, формирующееся как реакция ЦНС на биохимические и физиологические изменения в связи с тяжелым течением COVID-19.

Диагностические критерии:

1. Параллелизм динамики аффективных нарушений и соматического состояния.
2. Выраженный астенический симптомокомплекс с непереносимостью нагрузок, преобладанием утомляемости, раздражительной слабости, гиподинамии, головных болей напряжения.
3. Дневная сонливость с явлениями ранней инсомнии (трудностями засыпания).
4. Когнитивные нарушения (снижение памяти, ограниченная способность к осмыслению происходящего, ухудшение запоминания новой информации, нарушения концентрации внимания).
5. В структуре депрессивного эпизода преобладание раздражительности, апатии, плаксивости при минимальных проявлениях витальной тоски, идей самоуничтожения, суицидальных мыслей).

Соматогенные психозы (СП)

Клиническая характеристика и типологическая дифференциация: соматогенные психозы (СП) представляют группу клинически гетерогенных состояний. Их гетерогенность связана с полиморфизмом этиологических и патогенетических факторов, участвующих в их развитии.

В зависимости от основной причины манифестации СП при COVID-19 выделяются следующие варианты:

1. Инфекционный СП.
2. Фармакогенный СП (как осложнение фармакотерапии основного заболевания).
3. СП, связанный с ухудшением органического заболевания ЦНС на фоне течения COVID-19 (атрофические заболевания головного мозга, цереброваскулярная патология и пр.).
4. СП без очевидного ведущего этиологического фактора.

В соответствии с клинической картиной симптоматический психоз представлен делирием, острым галлюцинозом, аменцией.

Делирий — наиболее распространенный тип соматогенного психоза. Клиническая картина делирия включает нарушения сознания с полной или частичной дезориентировкой в окружающем, обманы восприятия (наплывы ярких чувственных парейдолий, зрительных галлюцинаций), острый чувственный (галлюцинаторный) бред, психомоторные расстройства (преимущественно выраженное двигательное возбуждение, в некоторых случаях — стойкая заторможенность, так называемый гипоактивный делирий). В ряду аффективных нарушений преобладают явления растерянности с чувством тревоги,

страха. В отдельных случаях отмечаются эпизоды тревожно-злобного возбуждения с агрессивными действиями в отношении окружающих, включая медицинский персонал.

Для делирия характерен суточный ритм с нарастанием тяжести нарушений сознания и других психопатологических расстройств в вечерние и ночные часы. Если в первой половине дня отмечается состояние сомноленции или оглушения с моторной заторможенностью, частичной дезориентировкой в месте и времени, то к вечеру (особенно в первой половине ночи) наблюдается усугубление явлений помрачения сознания, галлюцинаторных и бредовых расстройств с развитием психомоторного возбуждения.

Динамика делирия обнаруживает отчетливый параллелизм с общим соматическим состоянием пациента. Нормализация функций основных систем, как правило, сопровождается обратным развитием психоза. Неблагоприятная динамика реализуется нарастанием глубины помрачения сознания, вплоть до развития сопора и комы.

По завершении делирия выявляются признаки полной или (реже) частичной ретроградной амнезии (утрата воспоминаний, связанных с симптомами делирия). В отдельных случаях возможна антероградная амнезия на события нескольких дней после разрешения психоза. Память на реальные события восстанавливается в течение нескольких дней или даже недель после окончания делирия. На протяжении 5-7 дней после редукции психопатологической симптоматики сохраняется неустойчивость настроения со склонностью к подавленности, а также астения с явлениями гиперестезии (повышенная утомляемость/истощаемость, капризность, обидчивость).

Данные анамнеза, указывающие на повышенный риск развития делирия:

- Злоупотребление/зависимость от алкоголя и других психоактивных веществ
- Органические заболевания головного мозга любого генеза

Диагностические критерии делирия:

1. Связь манифестации с объективно тяжелым изменением в соматическом состоянии.
2. Параллелизм выраженности психопатологической симптоматики и тяжести соматического состояния.
3. Нарушения сознания с дезориентировкой в пространстве и времени, но сохранной ориентировкой в собственной личности. (Для уточнения наличия/глубины расстройств сознания могут использоваться простые вопросы, касающиеся текущей даты, месяца, года, специализации

отделения, названия и местоположения клиники, в которой находится пациент и пр.).

4. Обманы восприятия (иллюзии и галлюцинации, включая зрительные, слуховые, обонятельные, тактильные).

5. Галлюцинаторный бред.

6. Эмоциональные/аффективные расстройства (тревога, страх, лабильность аффекта).

7. Психомоторные нарушения (возбуждение, заторможенность).

В зависимости от тяжести психопатологических расстройств выделяются развернутый и abortивный подтипы делирия. Критерии abortивного делирия:

– кратковременность (продолжительность не более 1 сут.);

– неглубокие изменения уровня сознания (частичная сохранность ориентировки в месте и/или времени) в форме преходящей спутанности в вечерние и/или ночные часы;

– ограниченное число и незначительная тяжесть обманов восприятия;

– бредовые расстройства отсутствуют или рудиментарны (недоверие, подозрительность, опасения).

– психомоторные нарушения рудиментарны.

– ретроградная амнезия отсутствует или минимальна.

Для оценки возбуждения - седации в отделениях ОПИТ может быть использована шкала RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) и в случае, если RASS больше или равен 3, используется шкала CAM-ICU для диагностики делирия.

Острый галлюциноз. Встречается реже, чем делирий. Описывается преимущественно в связи с тяжелой интоксикацией. В первые сутки возможны типичные симптомы делирия с последующим видоизменением клинической картины психоза. Соответствует всем критериям симптоматического психоза, кроме пункта 3 – нарушения сознания.

Отличительные критерии (дифференцирующие признаки)

1. Сохранность как аутопсихической, так и аллопсихической ориентировки.

2. Доминирование в клинической картине истинных вербальных галлюцинаций, определяющих поведение больного (от полиморфных акоазмов¹ и фонем² до непрерывных, множе-

¹ Неречевые элементарные обманы слуха: шум, свист, стук и т.д.

² Речевые элементарные и простые обманы слуха в виде определенных звуков, слогов, отдельных слов (стоны, крики, окрики, невнятное бормотание)

ственных, исходящих от различных лиц словесных галлюцинаций - поливокальный галлюциноз в виде последовательно сменяющих друг друга сцен на высоте психоза, связанных единством темы).

Онейроид. Онейроидный соматогенный психоз характеризуется помрачением сознания с сенсомоторной диссоциацией: интенсивные, яркие, образные нарушения чувственного восприятия (сценоподобные галлюцинации, нередко связанные общим сюжетом), не отражающиеся в мимике, высказываниях и поведении пациента и сочетающиеся с обездвиженностью, застывшим выражением лица, кататоноподобными (преимущественно ступорозными – по типу восковой гибкости) явлениями.

Отличительные критерии (дифференцирующие признаки)

1. «Двойная» аутопсихическая ориентировка (пациент одновременно воспринимает себя в роли больного и стороннего наблюдателя).

2. «Двойная» аллопсихическая ориентировка (пациент воспринимает себя одновременно в реальной ситуации и в мире галлюцинаторных образов).

3. Массивные, сценоподобные галлюцинаторные расстройства.

4. Психомоторные расстройства в форме заторможенности, отрешенности, кататоноподобных расстройств.

Аменция. Аменция (в сравнении с делирием, галлюцинозом и онейроидом) представляет собой более тяжелую форму соматогенных психозов, может манифестировать самостоятельно или как следствие неблагоприятной динамики других (более легких) соматогенных психозов.

Аментивный синдром в структуре соматогенного психоза возникает обычно при условии дополнительных неблагоприятных факторов (острое соматическое заболевание или интоксикация на фоне предварительного ослабления организма - голодание, крайнее физическое и психическое истощение, предшествующее хроническое заболевание). Аментивный психоз может быть самостоятельной формой соматогенного психоза или следствием неблагоприятной динамики делирия. В связи с особенностями клинической картины обозначается как «астеническая спутанность»: сочетание растерянности с выраженной истощаемостью и непоследовательностью мышления. Характерны бессвязность высказываний вплоть до бормотания, отсутствие целенаправленного поведения, хаотичность движений, вплоть до обирания, быстрая смена и неадекватность эмоций.

Отличительные критерии (дифференцирующие признаки):

Постоянные и быстрые изменения глубины помрачения сознания, преимущественно в зависимости от утомления или отдыха. Регистрируется в ходе обследования на основании нарастающего числа неправильных ответов на вопросы и усугубления эмоциональной лабильности с частичным восстановлением внимания и ориентировки после периода покоя.

К неврологическим осложнениям COVID-19, протекающего с психическими нарушениями можно отнести острую некротизирующую энцефалопатию (ОНЭ) и цереброваскулярные события.

Диагностическими критериями ОНЭ являются:

1. Клинические проявления: головная боль, поведенческие нарушения (дезориентировка, двигательное беспокойство, непонимание и игнорирование речи окружающих), потеря сознания, гиперкинезы, судороги.

2. Явления гипосмии/аносмии (регистрируются в 50-70% случаев).

3. Очаговые и оболочечные симптомы – редко.

4. При нейровизуализации (КТ, МРТ головного мозга) выявляется симметричное распространное или ограниченное поражение белого вещества височной доли, островка, базальных ганглиев, таламуса с признаками кровоизлияния (от множественных рассеянных микрогеморрагий до сливных), размягчение мозга, что типично для некротической энцефалопатии. Реже страдают ствол мозга, мозжечок. В отдельных зонах повреждения наблюдается накопление контрастного препарата в коре, арахноидальных оболочках, по ходу извилин, в паренхиме полушарий мозга в виде кольца.

Цереброваскулярные осложнения COVID-19 проявлялись транзиторной ишемической атакой, ишемическим и геморрагическим инсультом. Нарушения мозгового кровообращения развиваются внезапно (в течение нескольких минут, реже часов) и характеризуются появлением очаговой неврологической симптоматики (двигательные, речевые, чувствительные, координаторные, зрительные и другие нарушения) и/или общемозговых нарушений (изменения сознания, головная боль, возбуждение, рвота и др.), и менингеальной неврологической симптоматики. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) – преходящее нарушение мозгового кровообращения с очаговой симптоматикой, развившейся вследствие кратковременной локальной ишемии моз-

га и подвергающейся полному регрессу за период менее 24 ч.

Наиболее часто психическими нарушениями сопровождаются инсульты, локализующиеся в правом полушарии головного мозга, острота и скорость ухудшения состояния пациента, появление других неврологических знаков могут помочь в дифференциальном диагнозе психических нарушений.

Ятрогении — медикаментозно спровоцированные психические расстройства, которые возникают в связи с осложнениями лекарственной терапии COVID-19.

Факторы риска развития ятрогении:

- полипрагмазия;
- назначение высоких доз препаратов длительными курсами;
- быстрое или парентеральное введение лекарственных средств;
- малый разрыв между терапевтической и токсической дозой.

Лекарственные средства, применяемые при лечении COVID-19, обладающие депрессогенными свойствами и другими побочными эффектами, связанными с изменением психического состояния:

Антибиотики: фторхинолоны III поколения; макролиды; противогрибковые антибиотики.

Противомаларийные средства: производное 4-аминохинолина.

Противовирусные: фавипиравир; лопинавир + ритонавир.

Гормональные средства: глюкокортикоиды.

Биотехнологические средства: интерфероны; блокаторы ИЛ-6.

Гипотензивные: симпатолитики; препараты, стимулирующие центральные α_2 -адренорецепторы; β -адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов.

Антиаритмические: сердечные гликозиды; антиаритмические препараты I класса (мембраностабилизирующие средства).

Гиполипидемические: препараты, препятствующие всасыванию холестерина в кишечнике; ингибиторы синтеза холестерина.

Общие подходы к терапии психических расстройств у больных с COVID-19

При лечении психических нарушений, возникших в условиях многопрофильной больницы, специализированной клиники или поликлинической сети, используются традиционно применяемые в психиатрии методы биологической терапии и психотерапевтических интервенций. Арсенал средств психофармакотерапии, востре-

бованных при лечении описанных выше психических расстройств, возникающих у больных с COVID-19, включает препараты основных психофармакологических классов: анксиолитики (противотревожные), антидепрессанты, антипсихотики, нейрометаболические средства.

Общие принципы терапии психических расстройств у пациентов с COVID-19:

1. Приоритет препаратов современных генераций.
2. Предпочтительность монотерапии.
3. Учёт лекарственных взаимодействий средств психофармакотерапии и соматотропной терапии.
4. Назначение средств психофармакотерапии в минимальных дозах с постепенной титрацией до среднетерапевтических.
5. Адекватная продолжительность лечения, которая определяется не только динамикой психического расстройства, но и течением соматического заболевания, способного спровоцировать психопатологические нарушения и способствовать их хронизации.

Психофармакотерапия выраженных проявлений астенического симптомокомплекса

Направленное фармакологическое лечение проявлений астенического симптомокомплекса должно начинаться в случае выраженных его проявлений, препятствующих лечебному или реабилитационному процессу. Основой являются нейрометаболические средства. К нейрометаболической терапии могут быть подключены транквилизирующие или снотворные препараты (ГАМК-ергические: зопиклон, золпидем, залеплон, а также мелатонинсодержащие и/или антигистаминные средства), в отдельных случаях — малые дозы нейролептиков, применяемых преимущественно при пограничных психических расстройствах (алимемазин в суточных дозах от 5 до 20 мг, перфеназин — от 2 до 8 мг, перициазин в каплях — от 2 до 10 мг в сутки).

Психофармакотерапия нестойких (до нескольких дней) тревожно-фобических ипохондрических нозогенных реакций.

Нозогенные реакции, протекающие в форме нестойких, эпизодически манифестирующих ипохондрических опасений, как правило, купируются анксиолитиками бензодиазепиновых и других групп.

Психофармакотерапия стойких нозогенных реакций

При клинически значимых и стойких (более 1-2 нед.) тревожных, тревожно-депрессивных нозогениях показано лечение антидепрессантами. Среди антидепрессантов предпочтительны

препараты новых поколений из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), агонистов мелатониновых и антагонистов серотониновых рецепторов, антидепрессанты с мультимодальным действием.

При подборе антидепрессанта для пациента с новой коронавирусной инфекцией следует обязательно учитывать их возможные побочные эффекты. В связи с этим у больных с COVID-19 рекомендуется:

- избегать назначения трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО (в случае, если пациент получал трициклический антидепрессант до заболевания, показан перевод на СИОЗС или антидепрессант с мультимодальным действием);
- назначать антидепрессанты только по абсолютным показаниям, по возможности придерживаться монотерапии;
- использовать минимальные эффективные дозы препаратов под контролем ЭКГ и показателей свертывания крови.

Психофармакотерапия соматогенных психозов

Основные принципы терапии:

1. Уточнение этиологии психоза.
2. Применение адекватного лечения сопутствующих расстройств.
3. Тщательное наблюдение и обеспечение безопасности больного и медицинского персонала.

Делирий

Лечение в большинстве случаев ограничивается кратковременным (1-3 дня) курсом купирующей терапии без последующего поддерживающего лечения. Применяются инъекционные формы антипсихотиков, предпочтительно атипичных (оланзапин, рисперидон и др.). Традиционные нейролептики (галоперидол и др.) должны использоваться с осторожностью из-за потенциально неблагоприятного действия на дыхательные мышцы. При необходимости дополнительной седации парентерально вводятся бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, феназепам) с обязательным постоянным контролем функции дыхания.

Психофармакотерапия органического галлюциноза, онейроида, аменции

Выбор антипсихотиков осуществляется по тем же принципам, которые заложены в основу фармакотерапии делирия. При остаточных признаках галлюциноза, онейроида, включая эмоционально нейтральные обманы восприятия без вспышек возбуждения, с учетом неврологической или тяжелой соматической патологии пред-

почтительны антипсихотики с минимальными токсическими свойствами: атипичные – рисперидон (до 2 мг/сут), оланзапин (до 5 мг/сут), кветиапин (до 200 мг/сут); традиционные (типичные) – алимемазин (до 10-15 мг/сут), перфеназин (4-10 мг/сут), галоперидол (до 2 мг/сут).

Психотерапия тревожно-депрессивных расстройств

Наиболее эффективным направлением психотерапии тревожно-депрессивных расстройств, позволяющим добиться устойчивых результатов не только в краткосрочной, но и в отдаленной перспективе, считается когнитивно-поведенческая психотерапия.

Основными мишенями когнитивно-поведенческой психотерапии тревоги невротического уровня являются:

1. Установки и убеждения в отношении собственной тревоги (например, «моя тревога – признак сумасшествия», «моя тревога опасна», «мне нужно перестать тревожиться», «моя тревога выходит из-под контроля» и т.д.).
2. Желание тотального контроля и вследствие этого низкая толерантность к неопределенности.
3. Эмоциональная аргументация и возведение опасности в степень катастрофы.
4. Избегание и бегство от провоцирующих тревогу ситуаций, что приводит к появлению защитных моделей поведения.
5. Страх изменений и недостаточная мотивация к решению проблем.

Основными мишенями когнитивно-поведенческой психотерапии депрессии невротического уровня являются:

1. Когнитивные ошибки и негативные автоматические мысли (например, необоснованная уверенность в «знании» мыслей окружающих, навешивание ярлыков на себя и других людей, фиксация на негативе и обесценивание позитивных моментов ситуации и т.д.).
2. Иррациональные установки и убеждения (например, «если я не успешен, как другие, значит я ущербен», «если человек просит помощи, это признак его слабости» и т.д.).
3. Депрессивное (негативное) мышление (в том числе сверхобобщение воспоминаний, руминации, самокритика, перфекционизм и т.п.).
4. Слабая мотивация к изменениям и отсутствие веры в успех терапии.

Наиболее эффективная последовательная проработка перечисленных мишеней возможна в паре с психотерапевтом, так как самостоятельно осознать иррациональные установки и когнитивные искажения и изменить их чаще всего непро-

сто (особенно с учетом сопротивления изменениям из-за слабой мотивации и веры в успех, отрицания и других психологических защит, а также неосознаваемых вторичных выгод болезненного состояния).

С целью быстрой разрядки тревоги и редукации эмоционального напряжения в когнитивно-поведенческой психотерапии используют телесные и дыхательные техники. Эффективность техник активной и пассивной мышечной релаксации связана с реципрокными корково-мышечными связями: расслабление мышц создает условия для торможения в очагах избыточного возбуждения клеток коры головного мозга. В частности, пациент может быть обучен технике прогрессирующей мышечной релаксации по Э. Джекобсону (1929).

Механизм противотревожного действия дыхательных техник когнитивно-поведенческой психотерапии связан с изменением газового со-

става крови за счет изменения глубины, частоты и типа дыхания. Наиболее часто используемыми методиками могут быть глубокое дыхание «низом» живота и непрерывное дыхание.

В заключение следует отметить, что спектр неврологических и психических расстройств, которые регистрируются в период пандемии у населения, широк. Независимо от того, обусловлены они прямым воздействием на организм пациента или вызваны социальными факторами, нейропсихические симптомы требуют внимания врачей и их коррекции как медикаментозными, так и немедикаментозными методами. В обязательном порядке должна присутствовать настороженность в отношении угрозы суицидальных проявлений.

САРКОПЕНИЯ: ВЗГЛЯД АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА

И.Н. Пасечник¹, А.И. Закревский^{1,2*}, П.А. Талызин^{1,2}, М.С. Мазова^{2,3}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 71 им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения города Москвы,
³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы

SARCOPENIA: OPINION OF AN ANESTHESIOLOGIST-RESUSCITATOR

I.N. Pasechnik¹, A.I. Zakrevskij^{1,2*}, P.A. Talyzin^{1,2}, M.S. Mazova^{2,3}

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia,
²City Clinical Hospital №71, Moscow, Russia,
³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

E-mail: antonzakrevskiy@gmail.com

Аннотация

В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, диагностики и механизмов развития саркопении – состояния, связанного с возрастным снижением массы мышечной ткани, а также ее функциональными изменениями. Рассмотрено влияние саркопении на прогноз в различных когортах больных, требующих проведения интенсивной терапии. Особое внимание уделяется оптимизации терапии пациентов с саркопенией на основе высокобелковой нутритивной поддержки. Данный подход к терапии пациентов с саркопенией является многообещающим, но для определения влияния данной тактики на внутрибольничную смертность и функциональные исходы требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: саркопения, нутритивная недостаточность.

Abstract

The article discusses epidemiology, diagnostics and mechanisms of sarcopenia - pathology which is associated with muscle loss as well as loss of muscular functioning that occurs with aging. The authors analyze sarcopenia influence at prognosis in various cohorts of patients who require intensive care. A particular attention is paid to ways of optimizing sarcopenia care which utilize high-protein nutrition support. Such an approach to sarcopenia care is promising, but further researches are needed to find out how it changes the in-hospital mortality and functional outcomes.

Key words: sarcopenia, nutritional deficiency.

Ссылка для цитирования: Пасечник И.Н., Закревский А.И., Талызин П.А., Мазова М.С. Саркопения: взгляд анестезиолога-реаниматолога. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 82-89.

Увеличение продолжительности жизни — одно из важнейших достижений современной медицины. Представители старших возрастных групп в настоящее время составляют немалую часть пациентов в стационарах различного профиля. Главной особенностью данной категории больных является не только высокая частота сопутствующей патологии, но и сопутствующие возрастным изменениям периферических тканей, неизменно сопровождающие процесс старения. Одним из таких изменений является саркопения — прогрессирующая потеря мышечной массы и силы, связанная с повышением риска неблагоприятных исходов, ведущих к повышению риска инвалидизации и смерти среди лиц пожилого и старческого возраста [1, 2].

Определение и терминология

Саркопения представляет собой состояние,

связанное с потерей мышечной массы тела вследствие старения, длительно текущего хронического заболевания, длительной иммобилизации или нутритивной недостаточности. Упоминания о макроскопических изменениях мышечной ткани, наблюдаемых при старении, встречались еще в работах Гиппократов, однако до последнего времени проблема саркопении не привлекала должного внимания. Термин «саркопения» был впервые предложен в 1989 г. на конференции, посвященной вопросам старения, в Нью-Мехико американским специалистом по питанию, профессором Исследовательского центра питания человека по вопросам старения (Human Nutrition Research Center on Aging), доктором Ирвином Розенбергом [3]. Данный феномен был исходно определен автором как снижение массы и мышечной силы, связанное исключительно с возрастными изменениями. Не-

которыми исследователями для описания данного процесса предлагались сходные термины, такие как динапения и кратопения, но широкого распространения в клинической практике они не получили. В дальнейшем определение саркопении, ее диагностические критерии и возможные способы коррекции совместно разрабатывались тремя сообществами — Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейским обществом по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группой по саркопении (IWGS) [4]. Определение саркопении, пороговые значения диагностических параметров, а также комплекс лечебных и профилактических мер постоянно дорабатываются и обновляются. Определение, принятое всеми профессиональными сообществами на сегодняшний день звучит следующим образом: «Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть» [4]. Для того чтобы с уверенностью сказать о наличии саркопении у конкретного пациента, все три фактора (снижение мышечной массы, снижение силы и физической работоспособности) должны сочетаться одновременно. Использование дополнительных критериев, помимо простой оценки мышечной массы, является важным, так как зависимость между массой и силой мышц далеко не всегда линейна.

Этиопатогенез саркопении

Потеря мышечной массы тела у человека без серьезных сопутствующих заболеваний начинается примерно на пятом десятилетии жизни, при этом темп снижения может достигать 8% в год, увеличиваясь до 15% у лиц старше 70 лет. Таким образом, саркопения является физиологическим процессом, однако у 14% людей в возрасте 65–75 лет и у 45% людей старше 85 лет она приводит к выраженным функциональным нарушениям [5]. Точная частота встречаемости саркопении среди реанимационных пациентов не установлена, поскольку измерение мышечной силы может быть затруднено у пациентов в критических состояниях [6]. Встречаемость данного состояния среди всех стационарных больных может достигать 35%, а среди пациентов отделений интенсивной терапии может превышать 60% [7,8]. Развитие саркопении связано с нарушениями функции различных внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящими в конечном счете к преобладанию катаболических процессов в мышечных волокнах. Таким образом, биохимическая природа данного явления отличается от другого со-

стояния, ассоциированного с потерей мышечной массы, — кахексии, в патогенезе которой центральную роль играет воспаление и связанная с ним активация системы цитокинов, хотя у ряда пациентов оба эти процесса могут сочетаться. Механизмы развития саркопении активно изучаются современными исследователями, и уже ясно, что универсального патогенетического пути потери мышечной массы не существует. В настоящее время доказано, что состояние поперечно-полосатой мускулатуры находится под влиянием большого количества внешних и внутренних факторов. К внутренним факторам относятся такие явления, как возрастная нейро-мышечная дегенерация, снижение уровня анаболических гормонов, развитие оксидативного стресса и хронические воспалительные процессы. Среди внешних факторов ведущую роль играют нутритивная недостаточность и снижение физической активности из-за наличия острых или хронических заболеваний [2,9].

Термин «саркопения» получил более широкую трактовку и давно перестал рассматриваться как сугубо гериатрический синдром. В зависимости от механизма развития выделяют первичную и вторичную саркопению [9]. Первичная (возраст-ассоциированная) саркопения развивается при условии отсутствия прочих патологических состояний, т. е. старение является единственной причиной потери мышечной ткани. Вторичная саркопения может быть последствием острых и хронических заболеваний, а также может быть обусловлена образом жизни (отсутствие физической нагрузки, хроническая нутритивная недостаточность). Следует отметить, что саркопения не является изолированным состоянием. Зачастую ее рассматривают как составную часть так называемой старческой астении — синдрома, который, помимо саркопении, включает нарушения равновесия, когнитивные нарушения, снижение зрения и слуха. В последнее время большинство исследователей также склонны дифференцировать различные фенотипические варианты саркопении. В повседневной практике могут встречаться сочетания снижения мышечной массы с прочими нарушениями состава тела — сниженной массой костной ткани (остеосаркопения), избыточной массой жира (саркопеническое ожирение) либо и тем и другим (остеосаркопеническое ожирение) [9]. Сочетание саркопении с остеопорозом является крайне неблагоприятным, так как двукратно увеличивает риск развития переломов [9]. Согласно последним данным, взаимосвязь между костной и мышечной системами осуществляется посредством большого количества медиаторов, которые в перспективе могут стать потенциальными диагностическими

биомаркерами, а также мишенями для таргетной терапии. Активно изучаются эффекты миостатина, выработка которого усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и других патологических состояниях. Миостатин подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, опосредованно приводя и к антиостеогенному эффекту. В настоящее время ведутся экспериментальные и клинические исследования по использованию ингибиторов миостатина в комбинированном лечении саркопении и остеопороза [12].

Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение представляют собой два крайне опасных в прогностическом плане метаболических нарушения. Так, в исследовании J. Atkins и соавт. показано, что саркопеническое ожирение среди мужчин в возрасте от 60 до 80 лет достоверно связано по меньшей мере с двухкратным увеличением общего риска смерти [13]. У пациентов с саркопеническим ожирением повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, нарушений липидного обмена, метаболического синдрома и артериальной гипертензии [14, 15]. Саркопения и ожирение образуют своего рода порочный круг: развитие саркопении приводит к уменьшению физической активности и, как следствие, — к увеличению жировой массы. Ожирение же обуславливает повышение продукции провоспалительных цитокинов, нарушение регуляции секреции лептина и адипонектина, снижение чувствительности мышц к инсулину, что приводит к усугублению саркопении [9].

Методы диагностики саркопении

Для диагностики саркопении с разной степенью успешности могут применяться различные способы: шкалы и опросники, а также антропометрические, инструментальные, ультразвуковые и биохимические методы. Саркопению у людей с низким содержанием жировой ткани и хронической нутритивной недостаточностью можно диагностировать визуально, однако такой способ диагностики может быть затруднен при наличии ожирения и отечного синдрома. Для облегчения диагностики и повышения чувствительности и специфичности рекомендуется использовать различные комбинации вышеперечисленных методов [16].

Из используемых на сегодняшний день опросников наибольшую популярность получил SARC-F, разработанный отделением гериатрической медицины медицинского университета Сент-Луиса. Данный опросник состоит из 5 вопросов:

1. Испытываете ли вы трудности при подъеме и переносе груза весом 4,5 кг?
2. Испытываете ли вы трудности при кратковременной ходьбе пешком?

3. Испытываете ли вы трудности при вставании со стула?

4. Испытываете ли вы трудности при подъеме на 10 ступеней?

5. Сколько раз вы падали за последний год?

Ответы на вопросы 1-4 оцениваются от 0 до 2 баллов (0 — не испытываю трудностей, 1 — незначительные трудности, 2 — значительные трудности или невозможность выполнения действия без посторонней помощи). Ответ на последний вопрос также оценивается от 0 до 2 баллов, при этом 0 — отсутствие падений, 1 — не более 3 падений, 2 — 4 и более падений. Суммарный результат, превышающий 4 балла, говорит о высокой вероятности наличия саркопении у данного пациента и ассоциирован с неблагоприятными функциональными исходами [2]. Достоинством данного диагностического инструмента является его простота и высокая специфичность, однако он обладает достаточно низкой чувствительностью, а большая часть доказательной базы, использованной для валидации опросника, была собрана в обычной популяции, а не среди стационарных больных. Также очевидным минусом SARC-F является невозможность использовать его при наличии у пациента когнитивных изменений или нарушений сознания.

Существует большое количество подходов к измерению мышечной массы с использованием различных антропометрических показателей. Достаточно перспективным выглядит математический подход с применением различных уравнений, учитывающих простые антропометрические параметры (масса тела, индекс массы тела, рост). Нескольких таких уравнений продемонстрировали достаточно точную оценку мышечной массы тела при сравнении с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией [17,18].

Исследования показывают, что мышечная сила может быть более важным предиктором неблагоприятных функциональных исходов, чем мышечная масса [19]. Для оценки мышечной силы широко применяются функциональные тесты — от простых и широко применяющихся в практике, таких как оценка силы хвата кисти, до более сложных, требующих наличия специального оборудования. Саркопения является системным процессом, затрагивающим в той или иной степени все группы мышц в организме, поэтому были предприняты попытки установить корреляцию между результатами простых функциональных тестов и функцией мышечной ткани в целом. Так, в исследовании F. Lauretani и соавт. установлено, что сила сжатия кисти достоверно коррелировала с силой нижних конечностей, а также с площадью сечения мышц голени [20]. В другом исследовании было продемон-

стрировано, что низкая сила четырехглавой мышцы бедра и сила хвата кисти являются независимыми предикторами смертности, превосходя по значимости мышечную массу, полученную по результату инструментальных исследований [21].

Инструментальная диагностика саркопении включает в себя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) [21], биоэлектрический импедансный анализ [22], компьютерную и магнитно-резонансную томографию [23], ультразвуковые методики [24], однако не ограничиваются ими.

К сожалению, диагностическая значимость многих из вышеперечисленных методик остается достаточно низкой и на сегодняшний день они редко входят в рутинную клиническую практику, а их применение ограничивается рамками научных исследований. В оценке качественных характеристик мышечной ткани наиболее информативна компьютерная и магнитно-резонансная томография. «Золотым стандартом» инструментальной диагностики саркопении на сегодняшний день является оценка площади поясничных мышц на аксиальном срезе на уровне третьего поясничного позвонка (L3) с дальнейшим расчетом скелетно-мышечного индекса (площадь поясничных мышц/рост²). Следует подчеркнуть, что данные методики визуализации дают возможность определить не только качественный, но и количественный состав скелетной мускулатуры. Например, при МР-исследовании возможна оценка степени жировой дистрофии миоцитов, а также оценка выраженности замещения мышечной ткани соединительной, но настолько подробное описание требует большого опыта. Показано, что снижение мышечной массы на уровне L3 сильно коррелирует со снижением общей массы скелетной мускулатуры [23]. Вероятно, проведение томографии исключительно для оценки саркопении нецелесообразно из-за значительной лучевой нагрузки, необходимости использования дорогостоящего оборудования и человеческих ресурсов, однако оценка площади поясничных мышц может дать важную вспомогательную информацию, полученную при исследовании, выполняемом по каким-либо другим показаниям (например, при выполнении КТ-исследования органов брюшной полости для исключения хирургической патологии). В качестве альтернативных методик диагностики могут быть использованы двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и биоимпедансный анализ, позволяющие с определенной точностью оценить характеристики мышечной, а также костной и жировой ткани. Достаточно очевидным фактом является то, что количество мышечной ткани напрямую связано с об-

щими антропометрическими показателями: люди, обладающие более высоким ростом и большей массой тела закономерно будут иметь большую массу скелетных мышц, чем люди с меньшей комплекцией тела. Поэтому важное значение приобретает создание отдельных референсных интервалов для различных групп пациентов [23]. Кроме того, показатели, полученные при применении данных методик, могут быть неправильно интерпретированы при наличии таких факторов, как нарушенный волевический статус пациента (выраженная гипо- или гипергидратация), периферические отеки или лимфостаз. Тем не менее DXA и биоимпедансный анализ имеют несколько важных преимуществ для использования в клинической практике: низкая лучевая нагрузка, низкая стоимость, быстрое получение результата. Использование ультразвуковых методик с целью оценки состояния мышечной ткани пока не стало общепринятым методом, однако имеет ряд преимуществ, в частности для обследования маломобильных больных в отделениях интенсивной терапии. К тому же ультразвуковые методики являются перспективными, так как в отличие от биоимпедансного анализа и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяют проводить не только количественную, но и качественную оценку мышечной ткани. [25]. Описано несколько различных методик ультразвуковой оценки состояния мышечной ткани. Например, оценка суммарной толщины прямой и промежуточной широкой мышц бедра показала значительную корреляцию с результатами биоэлектрического импедансного анализа, а чувствительность и специфичность данного метода оказались на уровне 72 и 73.4% соответственно [26].

Большую популярность получили фундаментальные исследования, связанные с поиском биохимических маркеров, связанных со снижением мышечной массы тела. Описано несколько десятков таких соединений, например дегидроэпиандростерона сульфат, N-концевой пептид проколлагена 3 типа, окисленные липопротеины низкой плотности и многие другие, однако клиническая значимость этих соединений еще не до конца изучена [27].

Саркопения у больных отделений реанимации и интенсивной терапии

Проблеме потери мышечной массы, а также ухудшения качественного состава мышечной ткани у пациентов в интенсивной терапии и анестезиологии в последнее время уделяется все большее внимание. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что низкая мышечная масса тела достоверно увеличивает длительность проведения

искусственной вентиляции легких, а также негативно влияет на внутрибольничную смертность [28, 29]. Вероятно, еще более важным последствием является то, что выжившие пациенты реанимационных отделений со сниженной массой тела в значительном проценте случаев испытывают длительные функциональные ограничения в течение многих лет после выписки [30, 31]. Качественное изменение состава мышечной ткани, например замещение на жировую (жировая инфильтрация или миостеатоз), может быть оценено с помощью ультразвуковых и лучевых методик и, вероятно, играет не меньшую роль в неблагоприятных функциональных исходах. Так, в исследовании W.G. Looijgaard и соавт., установлено, что снижение плотности мышечной ткани за счет жировой инфильтрации, а также повышение содержания жировой ткани между мышечными волокнами, оцененное методом компьютерной томографии, являются независимыми факторами увеличения полугодовой летальности в когорте пациентов отделений интенсивной терапии, находившихся на искусственной вентиляции легких. Было продемонстрировано, что миостеатоз ассоциирован с повышением активности макрофагов и усилением экспрессии Т-лимфоцитов [32]. Эти клетки усиливают выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (TNF α) и интерлейкин-6 [33]. Совокупность вышеперечисленных факторов приводит к развитию низкоинтенсивного воспалительного процесса, в условиях которого повышается риск развития таких состояний, как метаболический синдром, инсулинорезистентность, а также заболевания сердца и сосудов [34,35]. Показано, что через 10 сут нахождения в реанимации пациент теряет до 17% массы мышц бедра, а после 6 нед ограниченной подвижности сила мышц нижних конечностей снижается до 20%. Степень потери мышечной массы напрямую связана с развитием полиорганной патологии. Так, при потере, не превышающей 10% массы мышц, отмечается нарушение работы одного органа, от 10 до 20% – двух или трех органов, а более 20% – четырех органов и более [26].

Большой интерес для исследований представляет сходная с саркопенией патология – миопатия критических состояний (ICU-acquired weakness) [36]. Данное состояние представляет собой сенсорно-моторную полинейропатию, которая проявляется мышечной слабостью в конечностях и возникает у пациентов, длительно находящихся в критическом состоянии. Саркопения, как и миопатия критических состояний, может проявляться слабостью дыхательной мускулатуры, что приводит к трудностям при переходе от искус-

ственной вентиляции легких к самостоятельному дыханию. Было показано, что наличие саркопении является независимым фактором риска неблагоприятных функциональных исходов (невозможность обслуживать себя без посторонней помощи после выписки из стационара) у пациентов с тупой травмой живота [37]. Установлено также, что различные крупные оперативные вмешательства, такие как трансплантация печени, резекция поджелудочной железы, вмешательства на брюшной аорте, гемиколэктомия, радикальная цистэктомия, у пациентов с саркопенией, приводят к более высокой послеоперационной летальности по сравнению с таковой в популяции пациентов с нормальной мышечной массой [38]. Оценка саркопении играет большую роль в определении функционального резерва перед крупными операциями [39]. Вероятно, в ближайшем будущем методы оценки мышечной массы могут быть включены в рамки предоперационного обследования. Методы коррекции саркопении

Возможности реаниматолога в плане коррекции саркопении у больных в критическом состоянии достаточно ограничены. К методам коррекции саркопении в рамках отделений интенсивной терапии можно отнести нутритивную поддержку, раннюю активизацию и физические упражнения, а также различные фармакологические вмешательства. Несомненно, важнейшим инструментом в оптимизации лечения данных пациентов является высокобелковое питание. В одном крупном исследовании было продемонстрировано, что достижение цели в 1,2 г белка на килограмм идеальной массы тела при учете одновременного достижения энергетической потребности у пациентов, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких, снижало смертность на 50%, при этом изолированное достижение энергетической потребности не приводило к снижению летальности [40]. На сегодняшний день получено достаточно данных крупных исследований, которые демонстрируют важность достаточной белковой поддержки [41], но точное количество белка, которое необходимо пациентам в отделении интенсивной терапии, пока не определено. Ряд авторов утверждают, что диета с содержанием белка 2–2.5 г/кг/сут может безопасно переноситься больными в критическом состоянии и приводить к улучшению функциональных исходов [42,43]. Учитывая, что наличие саркопении зачастую сочетается с хронической нутритивной недостаточностью, ранняя инициация высокобелковой поддержки в данной когорте пациентов может дать положительный эффект, но такой подход требует проведения дополнительных исследований.

Энергетическую потребность пациентов в критических состояниях можно оценить методом не прямой калориметрии или, при отсутствии необходимого оборудования, можно с определенной погрешностью рассчитать с использованием различных нутритивных формул. В мировом сообществе специалистов по питанию на данный момент нет консенсуса по поводу того, какая именно формула наиболее точно отражает энергетическую потребность у пациентов старше 65 лет. Наибольшей популярностью пользуются уравнения Миффлина – Сан Жеора и модифицированное уравнение Харриса – Бенедикта. Также было продемонстрировано, что две данные расчетные методики лучше всего коррелируют с результатом, полученным при не прямой калориметрии – исследовании, являющемся «золотым стандартом» оценки энергетической потребности пациента [44].

Другим перспективным способом воздействия являются ранняя активизация пациентов и физические упражнения. В метаобзоре G. Kayambu и соавт. показано, что ранняя активизация больных в реанимации приводит к увеличению силы периферической и дыхательной мускулатуры, уменьшению времени перехода от искусственной вентиляции к самостоятельному дыханию, сокращению длительности пребывания в стационаре и улучшению качества жизни после выписки [45].

Фармакологическая терапия саркопении может стать достаточно важным дополнением к комплексному лечению. Учитывая сложность и многообразие биохимических и клеточных механизмов, вовлеченных в поддержание массы и функции мышечной ткани, сразу множество сигнально-рецепторных каскадов могут быть выбраны в качестве мишени фармакологической терапии. Одними из главных стимуляторов роста мышечной ткани являются тестостерон и его разнообразные синтетические аналоги. Исследования продемонстрировали, что тестостерон значительно увеличивает мышечную массу и силу в когорте пациентов с хроническими заболеваниями, приводящими к вторичной саркопении, такими как хроническая обструктивная болезнь легких или ВИЧ-инфекция [46]. Однако неизвестно, снижает ли терапия тестостероном летальность и негативные функциональные исходы. Достаточно важным сдерживающим фактором данного способа лечения является то, что тестостерон может приводить к ускорению роста образований предстательной железы, а также увеличивать частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний [47,48].

Синтетические аналоги гормона роста длительно пытались использовать с целью увеличения мышечной массы и силы в популяции возрастных па-

циентов. Некоторые исследования даже демонстрировали многообещающие результаты в виде статистически значимого снижения массы жира и увеличения мышечной массы тела [49]. Однако увеличение мышечной массы парадоксально не приводило к увеличению силы или переносимости физических упражнений [50]. Однако, из-за достаточно высокой частоты развития побочных эффектов (гинекомастия, гипергликемия, синдром запястного канала, задержка жидкости, боли в суставах) от терапии гормоном роста со временем отказались [51,52]. Проводятся исследования связанные с применением L-карнитина, гидроксиметилбутирата, агонистов рецепторов грелина, антагонистов рецепторов миостатина и активина-2 и ряда других препаратов, однако в отношении данных агентов пока не накоплено достаточной доказательной базы, а некоторые из них пока остаются на этапе испытаний на животных [53, 54].

Заключение

Саркопения как самостоятельная нозология была включена в МКБ-10 лишь в 2016 г. Данное явление как изолированное состояние или как компонент синдрома старческой астении лишь с недавнего времени вызывает должный интерес у научного сообщества. На это указывает тот факт, что количество упоминаний термина «саркопения» в базе данных PubMed выросло в 4 раза за последние 5 лет. Интерес к данному состоянию до последнего времени ограничивался профессиональными сообществами специалистов по проблемам старения и клинического питания. Учитывая общемировую тенденцию к увеличению продолжительности жизни, распространенность саркопении в популяции с годами будет только увеличиваться, что неизменно приведет к тому, что все больше клиницистов самых разных специальностей будут сталкиваться с необходимостью оптимизации терапии для этой группы пациентов.

Лечение саркопении на сегодняшний день в полной мере не разработано. К тому же очевидно, что терапия хронического состояния, развивавшегося у пациента годами и десятилетиями, не может сводиться к вмешательствам, проводимым за достаточно короткое время госпитализации в отделение интенсивной терапии. Необходимы длительное наблюдение и реабилитация с применением мультидисциплинарного подхода, направленная на восстановление массы и функции мышечной ткани, которая должна проводиться и после выписки из стационара. Однако совершенно очевидно, что из-за высокой частоты встречаемости саркопении среди пациентов стационаров и отделений реанимации любое вмешательство, даже минималь-

но снижающее внутрибольничную летальность и улучшающее функциональные исходы, в перспективе может спасти множество жизней и существенно снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Вероятно, к таким вмешательствам относится ранняя инициация высокобелкового питания с целью оптимизации нутриционного статуса пациента.

Авторский коллектив данной статьи планирует проведение исследований с целью оптимизации тактики ведения пациентов с саркопенией.

Литература

1. Topas M. et al. The relation between sarcopenia and mortality in patients at intensive care unit // *BioMed research international*. – 2018. – V. 2018. – P. 2018
2. Григорьева И. И. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – V. 4. – №. 4. [Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Malysenko O.S., Averkieva Yu.V., Masenko V.L., Kokov A.N. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis// *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019 – 4(4) – 105-116 – In Russian] doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116
3. Rosenburg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1989. – V. 50. – №. 5. – P. 1231-1233.
4. Cruz-Jentoft A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and ageing*. – 2019. – V. 48. – №. 1. – P. 16-31.
5. Scharf G., Heineke J. Finding good biomarkers for sarcopenia. – 2012.
6. Darvall J. N. et al. Frailty indexes in perioperative and critical care: a systematic review // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 2018. – V. 79. – P. 88-96.
7. Malmstrom T. K., Morley J. E. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2013. – V. 14. – №. 8. – P. 531-532.
8. Weijs P. J. M. et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients // *Critical care*. – 2014. – V. 18. – №. 1. – P. 1-7.
9. Шостак Н. А., Мурадянец А. А., Кондрашов А. А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике // *Клиницист*. – 2016. – V. 10. – №. 3. [Shostak N.A., Muradyantz A.A., Kondrashov A.A. SARCOPENIA AND OVERLAPPING SYNDROMES: THEIR VALUE IN CLINICAL PRACTICE // *The Clinician* – 2016 – 10(3) – 10-14 In Russ.] <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14>
10. Burton L. A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia // *Clinical interventions in aging*. – 2010. – V. 5. – P. 217.
11. Kaji H. Interaction between muscle and bone // *Journal of bone metabolism*. – 2014. – V. 21. – №. 1. – P. 29.
12. Kaji H. Effects of myokines on bone // *BoneKEy reports*. – 2016. – V. 5.
13. Atkins J. L. et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population based cohort study of older men // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – V. 62. – №. 2. – P. 253-260.
14. Lee I., Ha C., Kang H. Association of sarcopenia and physical activity with femur bone mineral density in elderly women // *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. – 2016. – V. 20. – №. 1. – P. 23.
15. Choi K. M. Sarcopenia and sarcopenic obesity // *The Korean journal of internal medicine*. – 2016. – V. 31. – №. 6. – P. 1054.
16. Setiati S. Diagnostic Tools for Sarcopenia: Can We Get Less Expensive and Accurate Methods? // *Acta Medica Indonesiana*. – 2019. – V. 51. – №. 2. – P. 93.
17. Visvanathan R. et al. Appendicular Skeletal Muscle Mass: Development and Validation of Anthropometric Prediction Equations // *The Journal of frailty & aging*. – 2012. – V. 1. – №. 4. – P. 147-151.
18. Yu S. et al. An anthropometric prediction equation for appendicular skeletal muscle mass in combination with a measure of muscle function to screen for sarcopenia in primary and aged care // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2015. – V. 16. – №. 1. – P. 25-30.
19. Newman A. B. et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2006. – V. 61. – №. 1. – P. 72-77.
20. Lauretani F. et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia // *Journal of applied physiology*. – 2003.
21. Guglielmi G. et al. The role of DXA in sarcopenia // *Aging clinical and experimental research*. – 2016. – V. 28. – №. 6. – P. 1047-1060.
22. Gonzalez M. C., Heymsfield S. B. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? – 2017.
23. Lee K. et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation // *Korean journal of radiology*. – 2019. – V. 20. – №. 2. – P. 205.
24. Stringer H. J., Wilson D. The role of ultrasound as a diagnostic tool for sarcopenia // *The Journal of frailty & aging*. – 2018. – V. 7. – №. 4. – P. 258-261.
25. Perkisas S. et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements // *European geriatric medicine*. – 2018. – V. 9. – №. 6. – P. 739-757.
26. Puthuchery Z. A. et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // *Jama*. – 2013. – V. 310. – №. 15. – P. 1591-1600.
27. Cesari M. et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials – recommendations from the International Working Group on Sarcopenia // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. – 2012. – V. 3. – №. 3. – P. 181-190.
28. Ali N. A. et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2008. – V. 178. – №. 3. – P. 261-268.
29. De Jonghe B. et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness // *Critical care medicine*. – 2007. – V. 35. – №. 9.
30. Wieske L. et al. Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study // *Critical Care*. – 2015. – V. 19. – №. 1. – P. 1-8.
31. Iwashyna T. J. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *Jama*. – 2010. – V. 304. – №. 16. – P. 1787-1794.
32. Khan I. M. et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance // *International journal of obesity*. – 2015. – V. 39. – №. 11. – P. 1607-1618.
33. Lee D. E. et al. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – V. 296. – №. 6. – P. E1210-E1229.
34. Addison O. et al. Intermuscular fat: a review of the consequences and causes // *International journal of endocrinology*. – 2014. – V. 2014.
35. Coen P. M., Goodpaster B. H. Role of intramyocellular lipids in human health // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – V. 23. – №. 8. – P. 391-398.
36. Kizilarslanoglu M. C. et al. Sarcopenia in critically ill patients // *Journal of anesthesia*. – 2016. – V. 30. – №. 5. – P. 884-890.

37. Wollersheim T. et al. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness // *Intensive care medicine*. – 2014. – V. 40. – №. 4. – P. 528-538.
38. Toptas M. et al. The relation between sarcopenia and mortality in patients at intensive care unit // *BioMed research international*. – 2018. – V. 2018.
39. Zuckerman J. et al. Psoas muscle area and length of stay in older adults undergoing cardiac operations // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – V. 103. – №. 5. – P. 1498-1504.
40. Weijs P. J. M. et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study // *Journal of parenteral and enteral nutrition*. – 2012. – V. 36. – №. 1. – P. 60-68.
41. Allingstrup M. J. et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients // *Clinical Nutrition*. – 2012. – V. 31. – №. 4. – P. 462-468.
42. Hernández-Tejedor A. et al. Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients // *Medicina Intensiva (English Edition)*. – 2017. – V. 41. – №. 5. – P. 285-305.
43. Hoffer L. J., Bistran B. R. What is the best nutritional support for critically ill patients? // *Hepatobiliary surgery and nutrition*. – 2014. – V. 3. – №. 4. – P. 172.
44. Segadilha N. L. A. L. et al. Energy expenditure in critically ill elderly patients: indirect calorimetry vs predictive equations // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2017. – V. 41. – №. 5. – P. 776-784.
45. Kayambu G., Boots R., Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis // *Read Online: Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. – 2013. – V. 41. – №. 6. – P. 1543-1554.
46. Bhasin S. Testosterone supplementation and aging-associated sarcopenia // *Endocrine Aspects of Successful Aging: Genes, Hormones and Lifestyles*. – 2004. – P. 175-190.
47. BHASIN S., BUCKWALTER J. G. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come // *Journal of andrology*. – 2001. – V. 22. – №. 5. – P. 718-731.
48. Matsumoto A. M. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2002. – V. 57. – №. 2. – P. M76-M99.
49. Rudman D. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – V. 323. – №. 1. – P. 1-6.
50. Papadakis M. A. et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability // *Annals of internal medicine*. – 1996. – V. 124. – №. 8. – P. 708-716.
51. Yarasheski K. E., Zachwieja J. J. Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth proves toxic // *Jama*. – 1993. – V. 270. – №. 14. – P. 1694-1694. Side effects resulting from the use of growth hormone and insulin-like growth factor-I as combined therapy to frail elderly patients. // *J Gerontol* – 1998 – 53 – 183–7. doi: 10.1093/gerona/53a.3.m183
52. Bonafé L. et al. Carnitine deficiency in chronic critical illness // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2014. – V. 17. – №. 2. – P. 200-209.
53. Holeček M. Beta hydroxy beta methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle wasting conditions // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. – 2017. – V. 8. – №. 4. – P. 529-541.
54. Morley J. E. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia // *Calcified tissue international*. – 2016. – V. 98. – №. 4. – P. 319-333.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: АКТУАЛЬНЫЙ ВЕКТОР НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М.А. Басаргина, А.П. Фисенко, И.В. Давыдова*, В.А. Бондарь
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

EARLY DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: AN ACTUAL VECTOR OF SCIENTIFIC RESEARCH

M.A. Basargina, A.P. Fisenko, I.V. Davydova, V.A. Bondar
National Medical Research Centre of Children Health, Moscow, Russia

*E-mail: davydova@nczd.ru

Аннотация

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) была описана как новое заболевание легких у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), подвергшихся искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с дополнительной оксигенацией в неонатальном периоде, что приводило к повреждению легких с определенными гистопатологическими особенностями в дыхательных путях. Этиологическая многофакторность заболевания в настоящее время не вызывает сомнений. Достаточно изучены патогенез, диагностика и лечение данной патологии. Проводятся многолетние исследования клинико-функциональных последствий перенесенной бронхолегочной дисплазии. Вместе с тем предикторы формирования БЛД изучены недостаточно. Актуальным направлением исследований в настоящее время является изучение нарушения ангиогенеза малого круга кровообращения при формировании данного заболевания, в том числе на молекулярно-генетическом уровне, с целью разработки диагностических программ и терапевтических стратегий профилактики развития данной патологии у недоношенных детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, факторы риска, ангиогенез, генетические предикторы.

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) has been described as a new lung disease in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) who had mechanical lung ventilation (MLV) with supplemental oxygenation in their neonatal period, resulting in lung injury with certain histopathological features in the airways. Currently, the multifactorial nature of disease etiology does not raise doubts. Pathogenesis, diagnostics and treatment of this pathology are well-studied. Long-term trials on clinical and functional consequences of postponed bronchopulmonary dysplasia are under way. However, predictors of BPD formation are not studied enough yet. Currently, an important research direction is to study the impaired angiogenesis of pulmonary circulation during the disease formation, including molecular and genetic levels, in order to develop diagnostic programs and therapeutic strategies for preventing the development of this pathology in premature infants.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, risk factors, angiogenesis, genetic predictors.

Ссылка для цитирования: Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 90-99.

Введение

Более пятидесяти лет, с момента описания бронхолегочной дисплазии W. Northway в 1967 г. [1], во всем мире идут научные изыскания по данной проблеме. За этот период накоплен огромный опыт в изучении патологии: определены клинико-анамнестические факторы риска формирования заболевания в перинатальном и неонатальном периодах, сформулированы критерии диагностики и разработаны алгоритмы лечения БЛД, описана «новая» форма заболевания, преобладающая у недоношенных детей в настоящее время. Патогенез данного заболевания и варианты его течения, тера-

певтические алгоритмы ведения пациентов с бронхолегочной дисплазией, а также реабилитационные программы и отдаленные последствия БЛД изучены достаточно подробно. Актуальными направлением научных исследований в настоящее время поиск выявления предикторов формирования бронхолегочной дисплазии, в том числе и генетически обусловленных факторов риска.

Общепринятого международного определения БЛД на сегодняшний день не существует. В Российской Федерации в настоящее время принята следующая формулировка: бронхолегочная дисплазия хроническое диффузное паренхиматозное (интер-

стициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 сут жизни и/или 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ), опасное развитием осложнений (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, легочная гипертензия, легочное сердце), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания [2].

Единых критериев диагностики также не существует. Принципиальным отличием в подходах к постановке диагноза является возраст сохранения кислородозависимости у пациента: 28 сут жизни, 36 нед постконцептуального возраста или 40 недель ПКВ [3–5]. Основными критериями диагностики БЛД являются следующие [5]:

- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенологических исследований органов грудной клетки (неравномерность пневматизации, эмфизема, транспульмональные фиброзные тяжи);

- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дотации кислорода через назальные канюли в 28 сут жизни и/или 36 нед ПКВ с концентрацией кислорода (FiO_2) более 21% в течение > 3 последовательных дней для поддержания уровня насыщения артериальной крови кислородом (сатурации) в диапазоне 90–95%.

Успехи перинатальной медицины на современном этапе, внедрение антенатальной стероидной профилактики РДС, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных, заместительная терапия препаратами сурфактанта позволили повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Именно у этой категории пациентов особенно остро стоит проблема формирования хронической бронхолегочной патологии, отличающейся от ранее описанного классического варианта БЛД. В настоящее время на первое место по частоте и клинической значимости выходит новая форма бронхолегочной дисплазии, которая обычно имеет изначально менее тяжелое клиническое течение по сравнению с классической формой БЛД, однако эти пациенты дольше зависят от вентиляции легких, у них наблюдается более тяжелые по-

следствия, в том числе длительные функциональные нарушения, вплоть до подросткового возраста [6, 7].

Основными пренатальными факторами риска, ведущими к развитию БЛД, являются материнские факторы: вредные привычки, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, возраст матери на момент рождения ребенка, осложнения беременности, воспалительные заболевания плаценты. Возможная роль фетоплацентарной недостаточности в развитии БЛД и связанной с БЛД легочной гипертензии (ЛГ) активно изучается в последние годы [8]. Доказано, что недостаточная перфузия плаценты при тяжелом течении беременности связана с повышенным риском развития БЛД, сопровождающейся вторичной легочной гипертензией [9]. Исследования, касающиеся хронической гипоксии плода, показали, что факторы стресса плода (гипоксия и ишемия матки) могут влиять на рост легочных сосудов, приводить к маточно-плацентарной недостаточности и, возможно, способствовать формированию БЛД, осложненной легочной гипертензией. Отсутствие антенатальной стероидной профилактики РДС плода, сроки и способы родоразрешения также могут приводить к развитию БЛД или утяжелять ее течение.

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) очевидно предрасполагает к нарушению развития легких. Механизм, лежащий в основе влияния ЗВУР на формирование БЛД, довольно сложен и до сих пор не полностью изучен. С. Vose и соавт. [10] предположили множественный патогенетический механизм, включающий замедление роста легких, нарушение ангиогенеза, хроническую гипоксию плода с активацией трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и снижение экспрессии мРНК сурфактанта. Эти исследования показывают, что нарушения, связанные с плацентой, играют важную роль в альвеоляризации легких плода и представляют новый важный аспект патофизиологии формирования легочной патологии. ЗВУР довольно часто встречается у недоношенных детей, и ее сочетание с гипероксией приводит к снижению экспрессии ключевых модуляторов ангиогенеза и тонуса сосудов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF 2, факторы, индуцируемые гипоксией 1-альфа (HIF1 α) и 2-альфа (HIF2 α), эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и NOS метаболиты [11], еще раз подтверждая важность сосудистой гипотезы в развитии БЛД [12].

При беременности, осложненной преэклампсией, заметное повышение уровня растворимого рецептора VEGF-1 (sFlt-1-растворимая fms-

подобная тирозинкиназа 1), а также эндогенного ингибитора VEGF в материнской крови и амниотической жидкости предшествует развитию признаков преэклампсии [13–20]. Кроме того, показано, что патология плаценты, указывающая на недостаточную перфузию тканей, коррелирует с низким уровнем проангиогенных факторов (таких, как VEGF) и повышенным уровнем sFlt-1 в материнской и пуповинной крови [21–23] и связана с задержкой внутриутробного развития плода и высоким риском последующего формирования у него БЛД, осложненной ЛГ [21, 23]. Снижение VEGF и увеличение sFlt-1 в образцах трахеальной жидкости недоношенных новорожденных с низким гестационным возрастом тесно связаны с риском развития БЛД [24, 25], подтверждая, что ранний дисбаланс про- и антиангиогенных факторов может способствовать формированию заболевания на фоне раннего нарушения роста сосудов легких.

Беременность, осложненная хориоамнионитом (ХА), связана с высоким риском преждевременных родов и высоким риском развития БЛД [26–31]. Предыдущие исследования ХА на моделях животных показали, что внутриутробное воздействие эндотоксина дает комплексные эффекты, в том числе стимулирует воспаление легких, изменяет структуру сосудов легких у плодов овцы [32] и может вызывать тяжелую ЛГ с устойчивыми аномалиями структуры легких у детенышей крыс [33–35]. Помимо повышенных уровней медиаторов воспаления, младенцы, рожденные от беременностей, осложненных ХА, имеют высокие уровни белка sFlt-1, что, вероятно, снижает передачу сигналов VEGF и нарушает ангиогенез [36].

Л.А. Morrow и соавт. [36] показали, что курение женщины во время беременности увеличивало риск формирования у недоношенного ребенка среднетяжелой или тяжелой БЛД в 2.02 раза в связи с увеличением выработки провоспалительных цитокинов, изменением плацентарной функции или на фоне прямого воздействия на развитие легких, нарушающего структуру легочной ткани [37, 38]. Курение беременной женщины также связано с более высоким риском респираторных заболеваний у недоношенных детей в раннем детском возрасте [36].

Дальнейшие исследования взаимосвязи между материнскими факторами риска, преждевременными родами и частотой формирования БЛД у недоношенных детей представляют большой интерес для неонатологов и педиатров.

Постнатальные факторы риска, включая РДС при рождении, ИВЛ с высокими концентрациями дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси, воспалительные изменения легочной ткани в

результате внутриутробного инфицирования, синдромом утечки воздуха, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения, наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока и недостаточность питания, с высокой степенью достоверности увеличивают риск формирования БЛД и угрозу ее неблагоприятных исходов. Легкие недоношенного ребенка имеет несколько особенностей, которые предрасполагают к формированию БЛД, в дополнение к общеизвестному недостатку сурфактанта. Оно имеет менее развитые структуры скелетных дыхательных путей (внеклеточный матрикс, коллаген или эластин), менее развитые антиоксидантные механизмы, недостаточный клиренс жидкости. Все эти особенности делают легкие недоношенного ребенка более уязвимым, что в сочетании с другими факторами риска способствует возникновению БЛД [39].

За прошедшие 50 лет в мировой научной практике изучению данных факторов риска формирования БЛД уделялось много внимания, большая часть из них исследована достаточно подробно. Разработаны профилактические и терапевтические алгоритмы ведения пациентов с БЛД, основанные на достижениях последних десятилетий. Однако из-за невозможности неинвазивного наблюдения за развитием патологии легких в настоящее время БЛД чаще всего диагностируется, исходя из гестационного возраста ребенка, рентгенологических признаков, характерных для заболевания, и ответа на стандартное лечение. Конкретные клинически значимые биомаркеры повреждения ткани легких практически отсутствуют в клинической практике. Существующие на сегодня критерии диагностики не позволяют выявить всех пациентов с респираторными проблемами, обусловленными незрелостью легких и их патоморфозом [40, 41].

В последнее десятилетие новые медицинские технологии сделали возможным детальный анализ больших объемов полученных данных с помощью биоинформатики для уточнения патогенеза механизмов развития БЛД. С появлением этих медицинских технологий изменился вектор научных исследований по проблеме бронхолегочной дисплазии. Актуальные исследования в настоящее время сфокусированы на тонких механизмах патогенеза заболевания, доступных для изучения на современном этапе, а именно — на маркерах ангиогенеза и генетических предикторах формирования БЛД.

При изучении БЛД особое внимание уделяется нарушениям, выявляемым в ходе формирования альвеол, в том числе особенностям развития микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированию ткани легких у недоношенных детей на эта-

пе формирования заболевания. Анализ результатов зарубежных исследований последних лет показал, что баланс между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями, необходимый для контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, в настоящее время мало изучен, практически нет данных о состоянии этого баланса при формировании БЛД [42]. Очевидно, что изменения на клеточном уровне, которые невозможно выявить современными методами диагностики, происходят в легких до момента, когда может быть поставлен клинический диагноз. В связи с этим перспективным является изучение медиаторов и ингибиторов ангиогенеза, важных для развития легочной ткани, а также играющих определенную роль в патогенезе БЛД.

В ряде исследований показано, что нарушение регуляции фактора роста эндотелия сосуда (VEGF) играет важную роль в патогенезе БЛД [43–46]. Экспрессия VEGF снижена в раннем постнатальном периоде у детей, родившихся в поздней каналикулярной стадии или ранней альвеолярной фазе развития легких, когда дальнейшее развитие сосудов и дыхательных путей крайне важно для правильного формирования и функционирования альвеол и микрососудистой системы легких [47–52]. VEGF является одним из основных элементов, участвующих в ангиогенезе и, следовательно, в развитии легких. Снижение ангиогенной передачи сигналов за счет прямого ингибирования активности VEGF при преждевременном рождении является достаточным для нарушения ангиогенеза и роста дистального воздушного пространства, что приводит к развитию ЛГ у новорожденных и детенышей крыс [53, 54].

Экспрессия VEGF в легких снижена у младенцев, умерших от БЛД [55], а признаки ЛГ на эхокардиограмме на 7-й постнатальный день в значительной степени связаны с последующим развитием тяжелой БЛД, осложненной ЛГ [56, 57]. Эти данные подтверждают сосудистую гипотезу формирования БЛД, согласно которой раннее повреждение эндотелиальных клеток нарушает рост сосудов и альвеол легких, и снижение выработки ангиокринных факторов из развивающегося эндотелия дополнительно нарушает развитие эпителия и мезенхимы легочной ткани [54].

Предполагается, что эндогенные антагонисты VEGF, в том числе растворимая *fms* – подобная тирозинкиназа – 1 (sFlt-1), являются факторами, связанными с формированием БЛД. В ходе научного эксперимента T.D. Le Gras и соавт. (2002) в амниотическую жидкость крыс вводился эндотоксин с целью моделирования хорионамнионита, на

фоне которого были повышены уровни sFlt-1 у новорожденных крысят. Изменения, характерные для БЛД, устранялись введением в амниотическую жидкость антител к sFlt-1 [54].

Кроме того, S.E. Brooks и соавт. (2001) было доказано влияние VEGF на активацию рецептора к VEGF 2-го типа (VEGFR2), стимулирующего выработку эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), которая отвечает за выработку оксида азота (NO), что в дальнейшем опосредует регуляцию дифференцировки эндотелиальных клеток-предшественниц, процессы апоптоза и дифференцировку при формировании сосудов [58]. Регулируемые NO процессы включают в себя, в частности, расслабление гладких мышц стенок сосудов, что приводит к вазодилатации и увеличению кровотока. Введение NO при ингаляции может преодолеть эффекты длительного ингибирования VEGFR, предотвратив апоптоз эндотелиальных клеток легких, улучшив рост сосудов и стимулируя развитие альвеол [59–61, 62]. При этом многочисленные международные исследования не подтвердили положительный эффект применения NO у пациентов с БЛД, что определяет необходимость проведения новых исследований для изучения влияния NO на альвеологенез и ангиогенез недоношенных новорожденных с учетом возможного влияния таких факторов, как расовая принадлежность, тип респираторной поддержки, тяжесть течения РДС и время проведения терапевтических вмешательств [62–64].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) является важным регулятором ангиогенеза легких, эмбрионального роста и развития. Плод получает IGF-1 через плаценту и амниотическую жидкость, причем его концентрация значительно возрастает на протяжении третьего триместра беременности. Американскими учеными показано, что при преждевременных родах такого роста сывороточного IGF-1 не происходит и с повышением постконцептуального возраста его уровень снижается [65]. Низкий уровень IGF-1 связывают с развитием БЛД и ретинопатии у недоношенных детей. В противоположность этому, исследование образцов тканей, взятых при аутопсии у недоношенных детей с развившейся БЛД, показало, что уровни IGF-1 в ткани легких были значительно повышены [66, 67]. Можно предположить, что IGF-1 ведет себя как гормон в регуляции общего кровообращения, но как цитокин на местном уровне. Одна из гипотез связи IGF-1 с БЛД заключается в том, что он является стимулятором VEGF [68], с возможным участием в ангиогенезе малого круга кровообращения. Другой возможный механизм заключается в том, что низкие уровни этого гормона связаны со ЗВУР,

которая является фактором риска развития БЛД.

С другой стороны, IGF-1 локально участвует в процессе повреждения/ восстановления легких, усиливая локальную пролиферацию фибробластов легких плода человека и стимулируя выработку коллагена, которые являются частью процесса aberrантного восстановления легочной ткани. На уровне IGF-1 в сыворотке крови влияет ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы крови (PAPP-A) [69]. А. Harijith и соавт. (2011) было показано, что воспалительная реакция также может повышать уровень ИФН- γ и как следствие уровней ангиопоэтина 2 (Ang 2), матриксной металлопротеиназы 9 (ММР 9), индуцируемых ИФН- γ белков 9 и 10 (IP 9 и IP 10) – все они являются мишенями регуляции ИФН- γ и могут рассматриваться как потенциальные маркеры развития БЛД [70].

Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), является одним из основных регуляторов уровня свободного IGF-1. Подобно IGF-1, сывороточные уровни IGFBP-3 повышаются с увеличением гестационного возраста, но могут снижаться постнатально в случае преждевременных родов. W. A. Price и соавт. (2001) было показано, что IGFBP-3 стимулирует eNOS - опосредованное возрастание уровня NO в клетках эндотелия микрососудов легких и в гемапоэтических стволовых клетках [71]. Кроме того, IGFBP-3 снижает частоту гибели эндотелиальных клеток и ослабляет воспалительную реакцию, снижая выработку ИФН- γ и регулируемых им медиаторов воспаления [72].

Системное возрастание уровня IGFBP-3, потенциально достигаемое путем оптимизации питания новорожденных, могло бы предотвратить или замедлить прогрессирование БЛД за счет повышения eNOS - опосредованной выработки NO в эндотелиальных клетках микрососудов легких, путем уменьшения степени воспаления, снижения уровня ИФН- γ , с одновременной поддержкой благоприятных эффектов IGF-1 [72, 73].

В идущих в настоящее время исследованиях заметна тенденция к менее тяжелому течению БЛД в группе детей, получавших лечение с применением рекомбинантных IGF-1/IGFBP-3. Терапия стволовыми клетками и инсулиноподобным фактором роста (IGF) -1 в сочетании с IGF-связывающим белком 3 (IGFB3) представляет исследовательский интерес для предотвращения развития БЛД. В моделях легочной патологии у новорожденных грызунов, индуцированной гипероксией, введение IGF-1 уменьшало степень повреждения легких. В клинических испытаниях фазы II лечение рекомбинантным человеческим IGF вместе с его связыва-

ющим белком (rhIGF-1 / rhIGFBP-3) снизило частоту развития тяжелой БЛД [72, 74].

Ангиопоэтины (Ang1 и Ang2) являются важными модуляторами физиологической и патологической неоваскуляризации, их синтез тесно связан с синтезом VEGF. T. Sato и соавт. (2011) отметили, что введение VEGF и Ang1 в качестве комбинированной генной терапии новорожденным крысам стимулировало рост легких и созревание сосудов более эффективно, чем только терапия VEGF [75].

Ang2 также может взаимодействовать с VEGF, стимулируя ангиогенез в условиях гипоксии. Но в отсутствие достаточно сильных проангиогенных сигналов может вызывать гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов. Этот эффект Ang2, возможно, является одним из звеньев патогенеза БЛД [76, 77]. В исследованиях зарубежных ученых при внутриамниотической инфекции были обнаружены более высокие уровни Ang2 в амниотической жидкости, что позволяет считать снижение воспалительного процесса в период беременности фактором, предотвращающим высокую активность Ang2 у недоношенного ребенка [77–79].

Члены семейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) участвуют в эластогенезе, а нарушение данного процесса из-за воспалительного ответа оказывает антипролиферативное действие на альвеоляризацию, что крайне важно для формирования БЛД [79–83].

Еще одним важным биологическим агентом при формировании БЛД является витамин А, контролирующий пролиферацию эндотелиальных клеток, необходимую для ангиогенеза, а также обладающий многими другими функциями [84, 85]. На развитие сосудов легких отчасти влияет активный метаболит витамина А – ретиноевая кислота, которая подавляет экспрессию VEGF и TGF-, одновременно стимулируя передачу сигнала, опосредуемую VEGFR2 в эндотелиальных клетках [84, 86, 87]. Однако, в клинических исследованиях дефицита витамина А у недоношенных новорожденных в первые недели после рождения, в ходе которых использовалось его парентеральное введение в дозе 5000 МЕ три раза в неделю в первые 28 дней жизни, было выявлено лишь незначительное снижение частоты формирования БЛД и уровня смертности от этого заболевания [88]. Каким образом терапия витамином А может способствовать предотвращению развития БЛД, пока не ясно. Выдвинуто предположение, что витамин А и оксид азота синергично улучшают исходы в отношении развития респираторной и нервной систем у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [89].

Тромбоспондин-1 относится к семейству кальций-связывающих гликопротеинов внекле-

точного матрикса и оказывает антиангиогенное действие [90, 91]. Уровень тромбоспондина-1 измеряли в образцах ткани легких, полученных при аутопсии у недоношенных новорожденных, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и выявили, что его экспрессия была повышена в 5,5 раза по сравнению с экспрессией в легких детей с тем же гестационным возрастом, которым не проводилась ИВЛ [91]. Это служит обоснованием для будущих исследований тромбоспондина-1 как возможного медиатора при развитии БЛД.

Фактор дифференцировки пигментного эпителия (PEDF) – это нейропротекторный фактор роста, обладающий выраженными антиангиогенными свойствами [92]. В модели БЛД у мышей, включавшей постоянное воздействие гипероксии на этапе альвеоляризации, отмечалось снижение VEGF и заметное повышение уровня PEDF в легких. Индукции PEDF кислородом достаточно, чтобы получить структурные характеристики легких, соответствующие рассматриваемой модели БЛД [93–95]. Гипероксия индуцирует экспрессию матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 в клетках легких. PEDF является мишенью для обеих металлопротеиназ [96 – 98]. Дальнейшие исследования, посвященные тромбоспондину-1, PEDF и другим ангиогенным факторам, могут способствовать более глубокому пониманию патогенеза БЛД [99–101].

Наследственная предрасположенность к формированию БЛД у недоношенных детей является одним из недостаточно изученных факторов риска. Установлено, что значимыми предикторами БЛД среди генетических и наследственных факторов являются: семейная бронхолегочная патология, соединительнотканная дисплазия, ассоциации полиморфизмов генов системы сурфактантов, ферментов антиоксидантной защиты, матриксных металлопротеиназ, цитокинов, факторов роста и других биомаркеров развития БЛД.

Изначально известный близнецовый метод использовался как базовый для проведения генетических исследований у пациентов с бронхолегочной дисплазией. Так, в исследовании 2006 г. показано, что у 53% новорожденных высокий риск развития БЛД был связан с генетическими факторами [102]. По результатам исследования недоношенных близнецов менее 30 нед гестации при рождении определено, что вклад генетических предикторов в формирование БЛД легкого течения составил 78%, для БЛД среднетяжелого и тяжелого течения – 82% [103]. Близнецовый метод исследования до сих пор остается одним из ведущих, причем генетический компонент в формировании БЛД в этих исследованиях достигает 50-80%, однако конкрет-

ные гены-кандидаты в данных работах не определены [104].

Еще одно направление генетических исследований связано с изучением ассоциаций между фенотипическими и генетическими признаками, а именно однонуклеотидными полиморфизмами [105]. В исследовании 2011 г., включавшем 418 недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении выявлена ассоциация аллеля С варианта rs1245560 гена SPOCK2 с развитием бронхолегочной дисплазии, а сам ген SPOCK2 был определен как возможный ключевой регулятор процесса альвеоляризации [105].

Поскольку БЛД является многофакторным заболеванием, интерес исследователей направлен на выявление потенциально ответственных за формирование БЛД патофизиологических путей и соответствующих им генов-кандидатов в качестве предикторов развития данного заболевания. Нарушение нуклеотидной последовательности в значимых генах-кандидатах приводит к нарушению продукции белков, задействованных в таких биологических процессах, как антиоксидантная защита и апоптоз, альвеоляризация, ангиогенез, а также белков системы сурфактанта, протеолиза, цитокинового каскада и иммунного ответа [106, 107]. Так, в исследовании В.К. Пожарищенской и соавт. (2019) было доказано, что недоношенные дети, имеющие пре- и постнатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии, обладающие генотипами TC и CC варианта rs652438 гена MMP-12 и варианта rs694739 гена LOC102723878, находятся в группе высокого риска формирования БЛД [108]. Представляет интерес тот факт, что в исследовании 2017 года полиморфизм rs11265269 был идентифицирован как предиктор развития бронхолегочной дисплазии независимо от пренатальных факторов риска [109].

Более современным подходом к изучению генетических предикторов развития БЛД является исследование микро-РНК, представляющих собой короткие некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В 2015 г. было показано, что экспрессия кластера генов, включавшего 6 микро-РНК, существенно снижена в легочной ткани у детей, умерших от БЛД [110]. Syed M. и соавторами было доказано, что сверхэкспрессия miR-34a коррелирует с тяжелым течением БЛД, осложненным легочной гипертензией [111].

Самым современным комплексным молекулярно-генетическим методом является секвенирование «нового поколения», включающее в себя как полноэкзомные исследования генома, так и различные таргетные панели для прове-

дения NGS. Полноэкзомное секвенирование генома 50 пар близнецов, из которых у 51 ребенка сформировалась БЛД, позволило выявить 258 генов с редкими миссенс-мутациями у этих пациентов, что подтверждает многофакторность данного заболевания. При изучении 14 генов, отвечающих за организацию внеклеточного матрикса, доказано, что большинство кодируемых белков являются коллагенами (COL12A1, COL5A2 и COL6A3) или обеспечивают связывание коллагена, включая интегрины (ITGA1, ITGA2 и ITGA9) [112]. Детальный анализ 345 генов в исследовании А. Намвас и соавт. Определили и 30 главных «участников» формирования БЛД, в том числе протеинкиназу А; кортикотропин-рилизинг-гормон, протеинкиназу, активируемую АМФ, и др. [113].

Для достижения прогресса в расшифровке патогенеза заболевания и разработки эффективных методов профилактики и лечения во всем мире ведется активный поиск генетических факторов предрасположенности к формированию БЛД. В перспективе это приведет к снижению фармакоэкономических затрат за счет повышения точности прогнозирования постнатального развития заболевания и возможности таргетного лечения таких больных. Учитывая это, исследования, направленные на выявление молекулярно-генетических маркеров формирования БЛД и их сопоставление с клинико-anamnestическими факторами риска, являются особенно актуальными. Однако до настоящего времени конкретные генетические факторы формирования БЛД до конца не выяснены. Существует гипотеза, что полное секвенирование экзона с целью выявления генов, ответственных за формирование БЛД, позволит прогнозировать развитие данного заболевания и модифицировать тактику ведения пациентов, находящихся в группе риска развития заболевания.

Заключение

Таким образом, проблема выявления значимых предикторов формирования БЛД у недоношенных детей является чрезвычайно актуальной. Даже с учетом благоприятного в большинстве случаев прогноза заболевания на первом году жизни, до 50% детей с БЛД госпитализируются повторно и имеют высокий риск тяжелых респираторных осложнений, легочной гипертензии, белково-энергетической недостаточности, коморбидных заболеваний (детского церебрального паралича, дисфагии, остеопении, ретинопатии недоношенных, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др.). Данная патология остается значимой причиной инвалидизации и смертности среди недоношенных детей и самой частой причиной длитель-

ной домашней кислородотерапии у детей. Бронхолегочная дисплазия является многофакторной проблемой современной медицины. Исследования предикторов формирования данной патологии позволят пересмотреть протоколы ведения недоношенных детей на доклиническом этапе формирования БЛД, обосновать необходимость персонализированного подхода к пациенту с целью предотвращения развития заболевания или уменьшения тяжести его течения.

Литература

1. Northway Jr W. H., Rosan R. C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // *New England Journal of Medicine*. – 1967. – V. 276. – №. 7. – P. 357-368.
2. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г. Бронхолегочная дисплазия // *Пульмонология*. – 2020. – №. 4. – С. 176. [Ovsyannikov D.Y., Kuzmenko L. G. Malakhova A.B., Degtyareva D.N. Bronchopulmonary dysplasia // *Pulmonology*. – 2020. – №. 4. – P. 176. In Russian].
3. Abman S. H., Bancalari E., Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2017. – V. 195. – P. 421-424.
4. Abman S. H. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – V. 181. – P. 12-28.
5. Jensen E. A. et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – V. 200. – №. 6. – P. 751-759.
6. Crump C. et al. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2019. – V. 3. – №. 6. – P. 408-417.
7. Higgins R. D. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop // *The Journal of pediatrics*. – 2018. – V. 197. – P. 300-308.
8. Gortner L. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort // *Neonatology*. – 2011. – V. 99. – №. 2. – P. 112-117.
9. Gortner L., Reiss I., Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction // *The Lancet*. – 2006. – V. 368. – №. 9529. – P. 28.
10. Bose C. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation // *Pediatrics*. – 2009. – V. 124. – №. 3. – P. e450-e458.
11. Wedgwood S. et al. Postnatal growth restriction augments oxygen-induced pulmonary hypertension in a neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatric research*. – 2016. – V. 80. – №. 6. – P. 894-902.
12. Underwood M. A. et al. Somatic growth and the risks of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: connecting epidemiology and physiology // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2019. – V. 97. – №. 3. – P. 197-205.
13. Mol B. W. J. et al. Pre-eclampsia // *The Lancet*. – 2016. – V. 387. – №. 10022. – P. 999-1011.
14. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2015. – V. 24. – №. 2. – P. 131-8.
15. Schrey-Petersen S., Stepan H. Anti-angiogenesis and preeclampsia in 2016 // *Current hypertension reports*. – 2017. – V. 19. – №. 1. – P. 6.
16. Maynard S. E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction,

- hypertension, and proteinuria in preeclampsia // *The Journal of clinical investigation*. – 2003. – V. 111. – №. 5. – P. 649-658.
17. Levine R. J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *New England journal of medicine*. – 2004. – V. 350. – №. 7. – P. 672-683.
 18. Zeisler H. et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // *N Engl J Med*. – 2016. – V. 374. – P. 13-22.
 19. Allen R. E. et al. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – V. 182. – P. 194-201.
 20. Wu F. T. H. et al. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2010. – V. 14. – №. 3. – P. 528-552.
 21. Mestan K. K. et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension // *Placenta*. – 2014. – V. 35. – №. 8. – P. 570-574.
 22. Mestan K. K. et al. Cord blood biomarkers of placental maternal vascular underperfusion predict bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – V. 185. – P. 33-41.
 23. Korzeniewski S. J. et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – V. 214. – №. 5. – P. 629. e1-629. e17.
 24. Lassus P. et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – V. 164. – №. 10. – P. 1981-1987.
 25. Hasan J. et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in tracheal aspirate fluid of preterm neonates at birth may be predictive of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease // *Pediatrics*. – 2009. – V. 123. – №. 6. – P. 1541-1547.
 26. Kim C. J. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – V. 213. – №. 4. – P. S29-S52.
 27. Watterberg K. L. et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops // *Pediatrics*. – 1996. – V. 97. – №. 2. – P. 210-215.
 28. Van Marter L. J. et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants // *The Journal of pediatrics*. – 2002. – V. 140. – №. 2. – P. 171-176.
 29. Hansen A. R. et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia // *The Journal of pediatrics*. – 2010. – V. 156. – №. 4. – P. 532-536.
 30. Yoon B. H. et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2001. – V. 185. – №. 5. – P. 1130-1136.
 31. Tita A. T. N., Andrews W. W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis // *Clinics in perinatology*. – 2010. – V. 37. – №. 2. – P. 339-354.
 32. Kallapur S. G. et al. Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2004. – V. 287. – №. 6. – P. L1178-L1185.
 33. Mandell E. et al. Intrauterine endotoxin-induced impairs pulmonary vascular function and right ventricular performance in infant rats and improvement with early vitamin D therapy // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2015. – V. 309. – №. 12. – P. L1438-L1446.
 34. Been J. V. et al. Bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants with chorioamnionitis inhibits alveolar epithelial repair // *Respiratory Research*. – 2009. – V. 10. – №. 1. – P. 1-12.
 35. Mandell E. et al. Vitamin D treatment improves survival and infant lung structure after intra-amniotic endotoxin exposure in rats: potential role for the prevention of bronchopulmonary dysplasia // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2014. – V. 306. – №. 5. – P. L420-L428.
 36. Morrow L. A. et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2017. – V. 196. – №. 3. – P. 364-374.
 37. Sekhon H. S. et al. Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn rhesus monkeys // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – V. 164. – №. 6. – P. 989-994.
 38. Macaubas C. et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years // *The Lancet*. – 2003. – V. 362. – №. 9391. – P. 1192-1197.
 39. Coalson J. J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2006. – V. 30. – №. 4. – P. 179-184.
 40. Steinhorn R. et al. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity: developing optimal endpoints for drug development // *J Pediatr*. – 2017. – V. 191. – №. 15. – P. e1-21.
 41. Alvira C. M., Morty R. E. Can we understand the pathobiology of bronchopulmonary dysplasia? // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – V. 190. – P. 27-37.
 42. Stark A. et al. Apathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases // *Frontiers in pediatrics*. – 2018. – V. 6. – P. 1-14.
 43. Abman S. H. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease // *Membrane Receptors, Channels and Transporters in Pulmonary Circulation*. – 2010. – P. 323-335.
 44. Sehgal A. et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology // *The Journal of physiology*. – 2019. – V. 597. – №. 4. – P. 1209-1220.
 45. Askie L. M. et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials // *Pediatrics*. – 2011. – V. 128. – №. 4. – P. 729-739.
 46. Levesque B. M. et al. Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity // *Neonatology*. – 2013. – V. 104. – №. 1. – P. 56-64.
 47. Been J. V. et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia // *Pediatric research*. – 2010. – V. 67. – №. 1. – P. 83-89.
 48. Meller S., Bhandari V. VEGF levels in humans and animal models with RDS and BPD: temporal relationships // *Experimental lung research*. – 2012. – V. 38. – №. 4. – P. 192-203.
 49. Wallace B. et al. Anti-sFlt-1 therapy preserves lung alveolar and vascular growth in antenatal models of bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – V. 197. – №. 6. – P. 776-787.
 50. McEvoy C. T., Durand M. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: A Potential Primary Prevention for Bronchopulmonary Dysplasia? – 2018.
 51. Fujioka K. et al. Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns // *Scientific reports*. – 2014. – V. 4. – №. 1. – P. 1-5.
 52. Ali A. A. et al. Polymorphisms of vascular endothelial

- growth factor and retinopathy of prematurity // *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. – 2015. – V. 52. – №. 4. – P. 245-253.
53. Jakkula M. et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2000. – V. 279. – №. 3. – P. L600-L607.
54. Le Cras T. D. et al. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2002. – V. 283. – №. 3. – P. L555-L562.
55. Bhatt A. J. et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – V. 164. – №. 10. – P. 1971-1980.
56. Mourani P. M. et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – V. 191. – №. 1. – P. 87-95.
57. Mirza H. et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia // *The Journal of pediatrics*. – 2014. – V. 165. – №. 5. – P. 909-914. e1.
58. Brooks S. E. et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2001. – V. 42. – №. 1. – P. 222-228.
59. Fujinaga H. et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2009. – V. 297. – №. 6. – P. L1160-L1169.
60. Yanamandra K. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotypes in the etiology of retinopathy of prematurity in premature infants // *Ophthalmic genetics*. – 2010. – V. 31. – №. 4. – P. 173-177.
61. Luty G. A., McLeod D. S. Retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy: a role for adenosine // *Progress in retinal and eye research*. – 2003. – V. 22. – №. 1. – P. 95-111.
62. Hasan S. U. et al. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized clinical trial // *JAMA pediatrics*. – 2017. – V. 171. – №. 11. – P. 1081-1089.
63. Bhat R. et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. – 2012. – V. 129. – №. 3. – P. e682-e689.
64. Berkelhamer S. K., Mestan K. K., Steinhorn R. H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2013. – V. 37. – №. 2. – P. 124-131.
65. Chetty A., Cao G. J., Nielsen H. C. Insulin-like Growth Factor-I signaling mechanisms, type I collagen and alpha smooth muscle actin in human fetal lung fibroblasts // *Pediatric research*. – 2006. – V. 60. – №. 4. – P. 389-394.
66. Chetty A. et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD // *Pediatric pulmonology*. – 2004. – V. 37. – №. 2. – P. 128-136.
67. Hellstrom A. et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth // *Pediatrics*. – 2003. – V. 112. – №. 5. – P. 1016-1020.
68. Stahl A. et al. The mouse retina as an angiogenesis model // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2010. – V. 51. – №. 6. – P. 2813-2826.
69. Capoluongo E. et al. Epithelial lining fluid free IGF-I-to-PAPP-A ratio is associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – V. 292. – №. 1. – P. E308-E313.
70. Harijith A. et al. A role for matrix metalloproteinase 9 in IFN-mediated injury in developing lungs: relevance to bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2011. – V. 44. – №. 5. – P. 621-630.
71. Price W. A. et al. Relation between serum insulinlike growth factor-1, insulinlike growth factor binding protein-2, and insulinlike growth factor binding protein-3 and nutritional intake in premature infants with bronchopulmonary dysplasia // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2001. – V. 32. – №. 5. – P. 542-549.
72. Kielczewski J. L. et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates vascular repair by enhancing nitric oxide generation // *Circulation research*. – 2009. – V. 105. – №. 9. – P. 897-905.
73. Lofqvist C. et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – V. 104. – №. 25. – P. 10589-10594.
74. Stahl A., Hellstrom A., Smith L. E. H. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come // *Neonatology*. – 2014. – V. 106. – №. 3. – P. 254-260.
75. Sato T., Shima C., Kusaka S. Vitreous levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in eyes with retinopathy of prematurity // *American journal of ophthalmology*. – 2011. – V. 151. – №. 2. – P. 353-357. e1.
76. Aghai Z. H. et al. Angiopoietin 2 concentrations in infants developing bronchopulmonary dysplasia: attenuation by dexamethasone // *Journal of Perinatology*. – 2008. – V. 28. – №. 2. – P. 149-155.
77. Bhandari V. et al. Hyperoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death // *Nature medicine*. – 2006. – V. 12. – №. 11. – P. 1286-1293.
78. Thomas W. et al. Airway angiopoietin 2 in ventilated very preterm infants: Association with prenatal factors and neonatal outcome // *Pediatric pulmonology*. – 2011. – V. 46. – №. 8. – P. 777-784.
79. De Paepe M. E. et al. Intussusceptive-like angiogenesis in human fetal lung xenografts: Link with bronchopulmonary dysplasia-associated microvascular dysangiogenesis? // *Experimental lung research*. – 2015. – V. 41. – №. 9. – P. 477-488.
80. Alejandre-Alc zar M. A. et al. Hyperoxia modulates TGF- β /BMP signaling in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – V. 292. – №. 2. – P. L537-L549.
81. Nakanishi H. et al. TGF- β -neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – V. 293. – №. 1. – P. L151-L161.
82. Pereira S. et al. Transforming growth factor beta 1 binding and receptor kinetics in fetal mouse lung fibroblasts // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1998. – V. 218. – №. 1. – P. 51-61.
83. Torday J. S., Kourebanas S. Fetal rat lung fibroblasts produce a TGF homolog that blocks alveolar type II cell maturation // *Developmental biology*. – 1990. – V. 139. – №. 1. – P. 35-41.
84. Thomas W., Speer C. P. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia—what is the evidence? // *Neonatology*. – 2008. – V. 94. – №. 3. – P. 150-159.
85. Darlow B. A., Graham P. J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2002. – №. 4.
86. Ambalavanan N. et al. National institute of child health and human development neonatal research network vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: Outcome at 18 to 22 months // *Pediatrics*. – 2005. – V. 115. – P. e249-e254.
87. Ozkan H. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization by retinoic acid in experimental retinopathy of prematurity // *Physiological research*. – 2006. – V. 55. – №. 3.
88. Babu T. A., Sharmila V. Vitamin A supplementation in late pregnancy can decrease the incidence of bronchopulmonary dysplasia in newborns // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2010. – V. 23. – №. 12. – P. 1468-1469.

89. Gadhia M. M. et al. Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure // *The Journal of pediatrics*. – 2014. – V. 164. – №. 4. – P. 744-748.
90. De Paepe M. E., Greco D., Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs // *Experimental lung research*. – 2010. – V. 36. – №. 7. – P. 399-410.
91. Shafiee A. et al. Inhibition of retinal angiogenesis by peptides derived from thrombospondin-1 // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2000. – V. 41. – №. 8. – P. 2378-2388.
92. Becerra S. P., Notario V. The effects of PEDF on cancer biology: mechanisms of action and therapeutic potential // *Nature Reviews Cancer*. – 2013. – V. 13. – №. 4. – P. 258-271.
93. Chetty A. et al. Pigment Epithelium-Derived Factor Mediates Impaired Lung Vascular Development in Neonatal Hyperoxia // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2015. – V. 52. – №. 3. – P. 295-303.
94. McColm J. R., Geisen P., Hartnett M. E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP // *Molecular vision*. – 2004. – V. 10. – P. 512.
95. Hartmann J. S. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor in a rat model of retinopathy of prematurity // *Molecular vision*. – 2011. – V. 17. – P. 1577.
96. Chetty A. et al. Role of matrix metalloproteinase-9 in hyperoxic injury in developing lung // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2008. – V. 295. – №. 4. – P. L584-L592.
97. Ohno-Matsui K. et al. Reduced retinal angiogenesis in MMP-2-deficient mice // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2003. – V. 44. – №. 12. – P. 5370-5375.
98. Notari L. et al. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2005. – V. 46. – №. 8. – P. 2736-2747.
99. Wang W. et al. A novel function for fibroblast growth factor 21: stimulation of NADPH oxidase-dependent ROS generation // *Endocrine*. – 2015. – V. 49. – №. 2. – P. 385-395.
100. Bai YJ, Huang LZ, Zhou AY, Zhao M, Yu WZ, Li XX. Antiangiogenesis effects of endostatin in retinal neovascularization. // *J Ocul Pharmacol Ther*. -2013 -V.29.- P.619-26. doi: 10.1089/jop.2012.0225
101. Hong Y. R. et al. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection // *Retina*. – 2015. – V. 35. – №. 9. – P. 1772-1777.
102. Bhandari V. et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins // *Pediatrics*. – 2006. – V. 117. – №. 6. – P. 1901-1906.
103. Lavoie P. M., Pham C., Jang K. L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health // *Pediatrics*. – 2008. – V. 122. – №. 3. – P. 479-485.
104. Leong M. Genetic approaches to bronchopulmonary dysplasia // *Neoreviews*. – 2019. – V. 20. – №. 5. – P. 272-279.
105. Hadchouel A. et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2011. – V. 184. – №. 10. – P. 1164-1170.
106. Mahlman M. et al. Genes encoding vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and VEGF receptor 2 (VEGFR-2) and risk for bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. – 2015. – V. 108. – №. 1. – P. 53-59.
107. Беляшова М.А. и др. Молекулярно-генетические механизмы развития БЛД // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2015. – V. 7. – №1 – P. 43-49.
108. Пожарищенская В. К. и др. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 78-85. [Pozharishchenckaya V.K., Davydova I.V., Savostyanov K.V. et al. Clinical anamnestic and molecular genetic risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.// *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. – 2019. - V.- 98.- №. 6.- P 78-85. In Russian]J. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-78-85.
109. Mahlman M. et al. Genome-wide association study of bronchopulmonary dysplasia: a potential role for variants near the CRP gene // *Scientific reports*. – 2017. – V. 7. – №. 1. – P. 1-10.
110. Rogers L. K. et al. Attenuation of miR-17 92 cluster in bronchopulmonary dysplasia // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2015. – V. 12. – №. 10. – P. 1506-1513.
111. Syed M. et al. Hyperoxia causes miR-34a-mediated injury via angiopoietin-1 in neonatal lungs // *Nature communications*. – 2017. – V. 8. – №. 1. – P. 1-17
112. Li J. et al. Exome sequencing of neonatal blood spots and the identification of genes implicated in bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – V. 192. – №. 5. – P. 589-596
113. Hamvas A. et al. Exome sequencing identifies gene variants and networks associated with extreme respiratory outcomes following preterm birth // *BMC genetics*. – 2018. – V. 19. – №. 1. – P. 1-10.

ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ: НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.Г. Курганская*¹, С.В. Ключарева², И.В. Черкашина¹

¹ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация,

²ФГБУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

HIGH-INTENSITY LASER TREATMENT IN PATHOLOGICAL SKIN SCARRINGS: A SCIENTOMETRIC ANALYSIS OF EVIDENCE-BASED STUDIES

I.G. Kurganskaya¹, S.V. Kluchareva², I.V. Cherkashina¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia,

²Mechnikov North -Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

*E-mail: manga-85@mail.ru

Аннотация

Рубцовые элементы, формирующиеся на открытых участках тела вследствие акне или разрешения очагов хронической пиодермии, возникшие в результате различных травм и ожогов оказывают негативное психологическое воздействие на социальную жизнь и межполовые взаимоотношения. Научное обоснование эффективных методов коррекции патологических рубцов кожи является одним из перспективных направлений современной дерматокосметологии. Наиболее эффективными методами лечения патологических рубцов являются технологии высокоинтенсивной лазеротерапии (ВИЛТ).

Цель: провести анализ доказательных исследований высокого методологического качества по применению различных технологий ВИЛТ в коррекции патологических рубцов кожи.

Результаты: В проанализированных источниках научных доказательств эффективности ВИЛТ в коррекции рубцов кожи преобладали технологии ВИЛТ, связанные с использованием углекислотного (34%), эрбиевых (Er:YAG -17%, Er:Glass-12%) лазеров, лазеров на красителях (11%), длинноимпульсного неодимового (9%), наносекундных и пикосекундных (Q-switched, 3%), и александритового (3%), лазеров и комбинированных технологий (11%). Рассмотренные технологии вызывают значимые клинические эффекты, манифестирующие выраженным ремоделированием внеклеточного матрикса кожи в области рубцов.

Заключение: Доказательные базы научных данных содержат значительный пул информации о высококачественных клинических исследованиях лечебных эффектов высокоинтенсивного лазерного излучения у пациентов с патологическими рубцами.

Ключевые слова: высокоинтенсивная лазерная терапия, рубцы кожи, наукометрический анализ.

Abstract

Scarring elements that are formed on the open body areas because of acne or resolved foci of chronic pyoderma or as a result of various injuries and burns have a negative psychological impact at patients' social life and their intersex relationships. A scientific backgrounding of effective techniques for the correction of pathological skin scars is one of the most promising directions in modern cosmetology. The most effective techniques for correcting pathological scars are those with high-intensive laser irradiation/treatment (HILT).

Objective: To analyze evidence-based studies of high methodological quality on the application of various HILT technologies for correcting pathological skin scars.

Results: The analyzed evidence-based sources on the effectiveness of HILT technologies in the correction of skin scars have demonstrated that the following laser techniques prevailed in clinical practice: carbon dioxide (34%), erbium (Er:YAG -17%, Er:Glass-12%) lasers, dye lasers (11%), long-pulsed neodymium (9%), nanosecond and picosecond (Q-switched, 3%) as well alexandrite lasers (3%) and combined technologies (11%). The discussed technologies give a significant clinical effect manifested by pronounced remodeling of the extracellular skin matrix in scar zone.

Conclusion: Evidence-based scientific databases have a significant pool of information about high-quality clinical studies on the therapeutic effects of high-intensity laser irradiation in patients with pathological scars.

Key words: HILT (high-intensity laser therapy), scars, scientometric analysis.

Ссылка для цитирования: Курганская И.Г., Ключарева С.В., Черкашина И.В. Высокоинтенсивная лазеротерапия патологических рубцов кожи: наукометрический анализ доказательных исследований. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2021; 1: 100-105.

Введение

Использование лазеров для лечения рубцов насчитывает несколько десятилетий. Первыми в лечении рубцов применяли абляционные плоскостные методы шлифовки кожи, реализуемые при помощи углекислотного (CO₂) и эрбиевого (Er:YAG) лазеров или их комбинации. Результаты таких процедур были очень переменчивы, риск побочных эффектов (поствоспалительная стойкая эритема, дисхромии различной степени, ожоги и повторное развитие рубцов особенно у лиц с более темными фототипами кожи) крайне высокий, диапазон эффективности варьировал от 25 до 81.4% [1].

По мере развития лазерных технологий стало очевидным, что с помощью частичного разрушения (фракционный абляционный фототермолиз) можно добиться значительного улучшения формы и глубины рубцовых дефектов кожи и при этом минимизировать риски развития тяжёлых нежелательных явлений. Технология, первоначально разработанная Manstein D. et al. [2], позволяет производить деструкцию фракций кожи, вызывая микроскопические участки термического повреждения в пределах эпидермиса и поверхностной дермы с дальнейшим запуском процессов неокollaгеноза и реструктуризации тканей. За счет интактных участков тканей вокруг лечебных зон воздействия сроки реэпителизации после процедур значительно сократились.

В 2004 году был впервые использован метод фракционного неаблятивного воздействия световой энергией - нагрева «колонок» всех слоев кожи без повреждения рогового слоя эпидермиса [3]. В результате асептического воспаления и повышения цитокиновой регуляции пролиферации фибробластов в дерме приводит к клиническим улучшениям рубцовой ткани. Повреждающее воздействие при такой коррекции самое минимальное вследствие чего наблюдается самая быстрая реабилитация. В зависимости от размера глубины и распределения рубцов, фототипа кожи используются различные формы и размеры рисунка пучка сканирующих насадок, длины волн и уровни энергии лазерного излучения, частота подачи и длины импульса [4].

Оценку доказательств эффективности ВЛТ в коррекции рубцов сегодня выполняют путем наукометрического анализа научных публикаций в международных базах данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), мета-анализов (МА) и систематических обзоров (СО).

Цель работы: провести анализ доказательных исследований высокого методологического качества по применению различных технологий ВЛТ в коррекции патологических рубцов кожи.

Материалы и методы

Выполнен поиск и последующий анализ вторичных исследований высокого методологического качества в базах данных, включающих систематические обзоры (СО) и мета-анализы (МА), в базах данных PubMed, CENTRAL Cochrane database, PEDro, опубликованных в период с 2015 по 2020 гг. Поиск осуществляли по ключевым словам согласно классификатору MeSH: рубцы (scars), высокоинтенсивная лазеротерапия (High intensity laser therapy) с использованием логического оператора AND.

Критерии включения априорного набора доказательств: доступные полнотекстовые версии МА и СО и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) малоизученных методов ВЛТ, не вошедшие в вышеуказанные вторичные источники. Уровень убедительности доказательств (УУД) оценивали согласно ГОСТ Р 56034-2014 [5], Приказа Минздрава России от 28.02.2019 № 103н [6].

Результаты и обсуждение

Проанализировано 23 источника, в которых освещены эффекты монотерапии ВЛТ в коррекции рубцов кожи. В итоговую оценку включены данные 4-х МА и СО, соответствующих критериям данного исследования, а также 2 РКИ малоизученных методов ВЛТ в коррекции рубцов, не вошедших в вышеуказанные вторичные источники. Из анализа исключены работы, дублирующие данные уже включенных обзоров и источников.

В проанализированных источниках научных доказательств эффективности технологий ВЛТ, применяемых в коррекции рубцов выявлено, что ведущими методами являются лазеротерапия углекислотным CO₂ лазером (34%), эрбиевым (Er:YAG - 17%, Er:Glass – 12%), Nd:YAG (9%), PDL-лазерами (11%), Q-switched наносекундным лазером (3%), александритовым пикосекундным (3%) и комбинированные методы (11%), вызывающие наиболее значимые клинические изменения и выраженное ремоделирование внеклеточного матрикса кожи в области рубцов.

Полученные данные по методам ВЛТ коррекции патологических рубцов кожи с высоким уров-

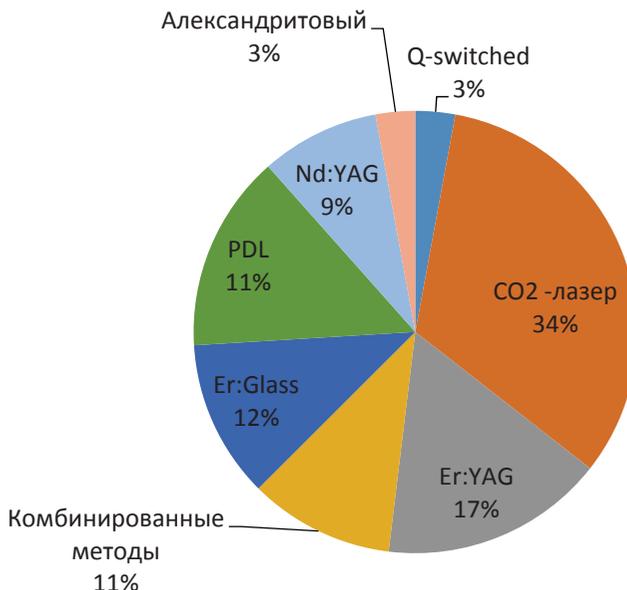


Рис. Удельный вес методов ВИЛТ в коррекции рубцов

нем убедительности доказательств представлены в таблице 1.

В процессе анализа массива данных вторичных источников выявлены основные направления лазерной коррекции патологических рубцов.

В настоящее время фракционный аблятивный фототермолиз углекислотным лазером наиболее эффективный метод лазерной коррекции рубцов, доказанный на клиническом и гистологическом уровнях. Стимуляция неоколлагеногенеза, ремоделирование тканей дефектов наблюдается в течение 18 месяцев после процедуры, оптимальный интервал между сеансами является предметом больших споров среди исследователей. Необходимое количество воздействий меньше, чем при терапии другими лазерами, работающими в неаблятивных фракционных режимах.

Фракционный абляционный фототермолиз эрбиевым лазером (2940 нм) показывает наибольшее физиологическое сродство с кожей, но увеличение плотности подачи энергии во время процедуры неизбежно ограничивается развитием кровотечения, более низкой деградацией коллагена и как следствие необходимостью многократных повторных процедур.

Коррекция CO2 лазером имеет преимущества перед применением эрбиевого лазера с длиной волны 2940 нм за счет гемостаза и формирования области термального повреждения. Применение плоскостных методик ограничивают значительные риски развития стойких или временных дисхромий, которые возникают в целом у трети всех пациентов.

Процедуры фракционного неаблятивного фототермолиза Er:glass лазером (1550 нм) малоэф-

фективны, требуют многократности назначения, по мнению пациентов экономически не оправдывают результаты терапии. Применение эрбиевых лазеров кажется многообещающим в краткосрочной перспективе с минимальными побочными эффектами, однако уровень доказательств таких лечебных воздействий в ходе наукометрических исследований является очень низким, что подтверждается данными систематических обзоров последних лет [13,14]. Необходимы будущие исследования с лучшей методологической стандартизацией и с более длительным периодом наблюдения и оценки возможных возникающих стойких побочных эффектов для определения безопасности и эффективности терапии.

Имеются доказательства высокой эффективности селективного ангиофототермолиза, реализуемого при помощи импульсных лазеров на красителях PDL (585 нм) и гомогенного фототермолиза, реализуемого при помощи длинноимпульсного неодимового лазера Nd:YAG (1064 нм). Эффективность данных технологий сопоставима, однако неодимовый лазер целесообразно использовать при отсутствии выраженной эритемы с обязательным охлаждением кожи, так как плохое охлаждение может вызывать ожоги и формирование новых очагов рубцевания [11,12].

Механизмы фракционного неаблятивного фототермолиза в лечебной коррекции рубцов лазеров, обеспечивающих пикосекундную и наносекундную подачу импульсов за счет комбинации фотоакустических и фототермических эффектов приводят к реорганизации дермального коллагена. Данные технологии применимы у пациентов с любым фототипом кожи. Но вместе с тем убед-

Распределение методов ВИЛТ для коррекции патологических рубцов, представленных в источниках доказательных публикаций за период 2015-2020 гг.

Автор	Тип исследования	Число больных	Длительность наблюдения (мес., гг.)	Метод ВИЛТ, тип лазера, длина волны	Группа наблюдения / сравнения	Показатели, характеризующие эффект терапии	УУД
Mirza H.N., et al. [7]	CO 34 РКИ	1093	2002-2020гг.	Фракционный фототермолиз CO ₂ (10.6 мкм), Er:YAG (2940 нм), Er:glass (1550 нм)	Сравнение / контроль	Побочные эффекты зарегистрированы у 106 пациентов (9.7%); более высокая частота нежелательных явлений была описана при фракционном неаблятивном фототермолизе (12.2% ± 2.19%, 31 пациент) по сравнению с фракционным аблятивным фототермолизом и абляцией (8.28% ± 2.46%, 81 случай); 147 пациентов (13.4%) сообщили об отсутствии побочных эффектов, 68 (6.22%) сообщили об преходящих саморазрешающихся явлениях, а у 5-ти пациентов (0.046%) выявлены гипертрофические фиброзные разрастания. Абляционные лазеры имели меньше осложнений по сравнению с неабляционными лазерами (2.56 ± 2.19% против 7.48 ± 3.29%)	1
Ansari F. et al., [8]	MA, CO 2 РКИ	2662	2010-2015гг.	Фракционный фототермолиз CO ₂ лазер (10.6 мкм), Er:YAG (2940 нм); гомогенный фототермолиз Q-switched ND:YAG-лазер (1064 нм)	Сравнение / контроль	Фракционный аблятивный фототермолиз CO ₂ -лазером был на 14.7% (P = 0.01) эффективнее, чем гомогенный фототермолиз Q-switched ND:YAG-лазера по шкалам клинических и субъективных показателей. Эффективность и осложнения применения фракционных режимов CO ₂ и Er:YAG лазеров сопоставимы.	1
Abdel Hay R. et al. [9]	CO 24 РКИ	789	6-12 мес.	Фракционный фототермолиз CO ₂ (10.6 мкм) Er:glass (1550 нм)	Сравнение / контроль	Фракционный фототермолиз углекислотным лазером эффективнее, чем Er:glass лазером (отношение рисков (ОР) 4.00, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1.25 до 12.84; на 24 нед (ОР) 4.00, 95% (ДИ) от 1.25 до 12.84; n = 64; фракционный абляционный фототермолиз сопоставим по эффектам с радиочастотным термолифтингом на 8-й нед исследования (1 РКИ, n = 40); все участники сообщили о боли в одном исследовании, сравниваемом фракционный лазер с нефракционным неабляционным лазером (ОР 1.00. 95% ДИ от 0.94 до 1.06; n = 64); в другом исследовании, сравниваемом фракционный лазер с комбинированным пилингом и микронидлингом (ОР 1.00.95% ДИ 0.86–1.16; n = 25); краткосрочные нежелательные явления, оцененные исследователем: фракционный абляционный лазер (6 / 32) был связан с меньшим риском гиперпигментации, чем гомогенный фототермолиз (10/32) в одном исследовании (ОР 0.60. 95% ДИ от 0.25 до 1.45; n = 64)	1
Kravvas G. et al., [10]	CO 2 РКИ		12 мес.	Фракционный фототермолиз CO ₂ (10.6 мкм), Er:YAG (2940 нм), Er:glass (1550 нм); гомогенный фототермолиз наносекундный Nd:YAG (1064 нм), пикосекундный (755нм)	Группы сравнения	1. CO ₂ лазер до и через 1 месяц после процедуры: (группа 1) и через 3-мес. (группа 2) улучшал внешний вид и субъективную оценку рубцов: 5.86 ± 1.87 для: группа 1: 1.56 ± 1.24; группа 2: 1.33 ± 1.66 по 10 балльной шкале 2. Группы сравнений фракционного фототермолиза Er:glass и CO ₂ лазера: группа 1: 1 без эффекта, 6 чел. - 26–50%, и 1 чел. - 51–75% группа 2: 5 чел. - 26–50%, 2 чел. - 51–75%, и 1 чел. > 76%. Побочные эффекты в обеих группах сопоставимы. Пикосекундный и наносекундный лазеры: улучшение макрорельефа кожи на 25–50% с минимальными побочными эффектами (боль, пигментации).	2

Woo D.K. et al. [11]	РКИ		6 мес.	Гомогенный фототермолиз, длинно-импульсный Nd:YAG (1064 нм)	наблюдение / контроль	В исследование включены пациенты с редким вариантом хронического рубцующего фолликулита (Akne keloidalis Nuchae). Обработанная лазером сторона показала большее улучшение по глобальным оценочным баллам. Среднее изменение составило -3.2 (-49.2%) на обработанной стороне и -2.2 (-32.8%) на контрольной стороне (p = 0.144). Папулы хорошо реагировали на лазерное лечение, тогда как более крупные бляшки и узелки демонстрировали ограниченное улучшение. У 10 пациентов только с папулами разница в улучшении между обработанной и контрольной сторонами была статистически значимой (Среднее изменение составило -3.5 [-59.3%] для обработанной стороны и -1.8 [-29.5%] для контрольной стороны, p = 0.031)	2
Al-Mohamady Ael-S. et al., [12]	РКИ		6 мес.	селективный ангиофототермолиз PDL -импульс-ный лазер (585 нм); гомогенный фототермолиз длинно-импульс-ный Nd:YAG (1064 нм)	Группы наблюдения, сравнения	После 6 процедур у пациентов с гипертрофическими (келоидными) рубцами после лазеротерапии (6 процедур) выявлено значительное улучшение (шкала VSS, эритема, высота и податливость тканей по сравнению с показателями до и после воздействия (p < 0.001 %), 55 % у пациентов группы наблюдения и 65 % у группы сравнения (p > 0.05). Импульсный PDL-лазер более эффективен для коррекции келоидных рубцов – за счет окклюзии аномальных сосудистых структур в ткани келоида, а Nd:YAG –лазер эффективнее при коррекции гипертрофических рубцов за счет более глубокого избирательного воздействия. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов с помощью PDL и длинноимпульсного лазера Nd: YAG лазеров обеспечивает значительное улучшение при незначительной разнице между методами.	2

Таблица 2

Методы ВИЛТ патологических рубцов кожи

Основные	Дополнительные
Фракционный аблятивный фототермолиз	Фракционный неаблятивный фототермолиз Селективный ангиофототермолиз Гомогенный фототермолиз

тельных данных, доказывающих эффективность их применения у пациентов с рубцами кожи пока недостаточно, необходимо проведение дальнейших контролируемых исследований для повышения уровня доказательств обоснованности их применения [8, 10].

В проанализированных источниках литературы описаны различные комбинированные протоколы лечебного воздействия методов ВИЛТ, а также сочетания с другими методами адьювантной терапии (стволовыми клетками, факторами роста) как наиболее перспективные, однако научно-доказательной базой такие сведения на сегодняшний день не обладают.

В результате анализа вторичных источников доказательств нами были обоснованы рекомендации по применению ВИЛТ (табл.2), которые помогут практическим врачам использовать научно обоснованные лазерные технологии ВИЛТ в коррек-

ции патологических рубцов кожи.

Заключение

Регулярное обобщение и анализ существующих доказательных исследований, а также выполнение новых качественных рандомизированных контролируемых клинических испытаний по изучению и сравнению интенсивности воздействия ВИЛТ на рубцовую ткань, должны быть положены в основу клинических рекомендаций по коррекции патологических рубцов кожи, которые не разработаны до настоящего времени.

Высокоинтенсивные лазерные технологии сегодня являются «золотым стандартом» в коррекции рубцовых деформаций кожи. С учетом риска возникновения разнообразных нежелательных эффектов лазерного излучения целесообразно создание персонализированных протоколов коррекции, с оптимальными параметрами воздействия,

интервалами между процедурами в зависимости от типа и стадии формирования рубца, сроков существования и желаемых клинических эффектов.

В целях эффективного ремоделирования внеклеточного матрикса, а также для стимуляции неокollaгенеза в области рубцов могут быть рекомендованы технологии фракционного аблятивно-фототермолиза углекислотным и эрбиевым лазерами, для восстановления микроархитектоники области рубца - селективный ангиофототермолиз импульсным на красителях и гомогенный фототермолиз неодимовым длинноимпульсным лазерами.

Литература

1. Tosti A. et al. *Acne Scars / Classification and Treatment (Second Edition)* // CRC Press, 2019. — P. 191.
2. Manstein D. et al. *Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury* // *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. — 2004. — V. 34. — №. 5. — P. 426-438. doi: 10.1002/lsm.20048.
3. Xu Y., Deng Y. *Ablative fractional CO2 laser for facial atrophic acne scars* // *Facial Plastic Surgery*. — 2018. — V. 34. — №. 02. — P. 205-219. doi: 10.1055/s-0037-1606096.
4. Галлямова Ю.А., Махакова Ю.Б., Сайтбурханов Р.Р. с соавт. *Келоидные рубцы. Клинические рекомендации РОДVK, 2020*. [Gallyamova Y.A., Makhakova Y.B., Saitburkhanov R.R. et al. *Keloid scars. Clinical recommendations of RODVK (Klinicheskije rekomendacii)*. 2020. In Russian].
5. ГОСТ Р 56034-2014. *Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения*. - М., 2014. — С. 23. [ГОСТ Р 56034-2014. *Clinical recommendations (treatment protocols). General provisions (Klinicheskije rekomendacii (protokoly lecheniya)*. Obshchie položeniya) — Moscow, — 2014. — P.23. In Russian].
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 № 103н [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 103n dated 28.02.2019 (Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya RF ot 28.02.2019 № 103n) (). In Russian].

7. Mirza H. N., Mirza F. N., Khatri K. A. *Outcomes and adverse effects of ablative vs nonablative lasers for skin resurfacing: A systematic review of 1093 patients* // *Dermatologic Therapy*. — 2020. — № 20. — P. 132-44. doi: 8.1111/dth.14432.

8. Ansari F., Sadeghi-Ghyassi F., Yaaghoobian B. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO2 laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation* // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. — 2018. — V.20. — №. 4. — P. 248-251. doi:10.1080/14764172.2017.1400173.

9. Hay R. A. et al. *Interventions for acne scars* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2016. — №. 4. doi: 10.1002/14651858.

10. Kravvas G., Al-Niaimi F. *A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques* // *Scars, burns & healing*. — 2018. — V. 4. — P. 2059513118793420. doi: 10.1177/2059513118793420.

11. Woo D. K. et al. *Prospective controlled trial for the treatment of acne keloidalis nuchae with a long-pulsed neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet laser* // *Journal of cutaneous medicine and surgery*. — 2018. — V. 22. — №. 2. — P. 236-238. doi:10.1177/1203475417739846.

12. Al-Mohamady A. E. S. A. E. H., Ibrahim S. M. A., Muhammad M. M. *Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd: YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: a comparative randomized split-scar trial* // *Journal of cosmetic and laser therapy*. — 2016. — V. 18. — №. 4. — P. 208-212. doi: 10.3109/14764172.2015.1114648.

13. Deflorin C. et al. *Physical management of scar tissue: A systematic review and meta-analysis* // *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. — 2020. — V. 26. — №. 10. — P. 854-865. doi: 10.1089/acm.2020.0109.

14. Modena D. A. O. et al. *Efficacy, safety, and guidelines of application of the fractional ablative laser erbium YAG 2940 nm and non-ablative laser erbium glass in rejuvenation, skin spots, and acne in different skin phototypes: a systematic review* // *Lasers in medical science*. — 2020. — V. 35. — P. 1877-1888. doi: 10.1007/s10103-020-03046-7.

СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСТЫ УРАХУСА У РЕБЕНКА 6 ЛЕТ

А.В. Артеменко*, А.Д. Ефременко, Д.А. Тимашков
ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

CASE OF SURGICAL TREATMENT OF URACHUS CYST IN A 6-YEAR-OLD CHILD

A.V. Artemenko*, A.D. Efremenko, D. A. Timashkov
Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: andart@bk.ru

Аннотация

Мочевой проток, или урахус, представляет собой тубулярную структуру, дренирующий мочевой пузырь и соединяющий его с пуповиной для отведения мочи в околоплодные воды, является внезародышевым временным органом. Принято считать, что по мере развития эмбриона такие структуры обычно регрессируют или подвергаются естественной облитерации (заращению), и при рождении ребенка превращаются в тонкий фиброзно-мышечный тяж, представляющий собой среднюю пузырно-пупочную связку. Но в литературе встречаются данные о сохраняющемся рудиментарном просвете у доношенных здоровых детей.

Авторы описывают клиническое наблюдение ребенка 6 лет с кистой урахуса, потребовавшего хирургического лечения.

Ключевые слова: киста урахуса у детей, патология мочевого протока у детей.

Abstract

The urinary duct, or urachus, is a tubular structure that drains the bladder and connects it to the umbilical cord to divert urine to the amniotic fluid. It is an extra-fetal temporary organ. It is generally believed that as the embryo develops, such structures usually regress or undergo natural obliteration (overgrowth) and at child's birth turn into a thin fibromuscular bundle, i.e. the middle vesicolumilical ligament. But in the literature, one can find data on the remaining rudimentary lumen in full-term healthy children.

The authors describe a clinical case of a 6-year-old child with an urachus cyst that required surgical treatment.

Key words: urachus cyst in children, urinary duct pathology in children.

Ссылка для цитирования: Артеменко А.В., Ефременко А.Д., Тимашков Д.А. Случай хирургического лечения кисты урахуса у ребенка 6 лет. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 106-109.

Мочевой проток, или урахус, представляет собой тубулярную структуру, дренирующую мочевой пузырь и соединяющую его с пуповиной для отведения мочи в околоплодные воды, является внезародышевым временным органом. Принято считать, что по мере развития эмбриона такие структуры обычно регрессируют или подвергаются естественной облитерации (заращению) и при рождении ребенка превращаются в тонкий фиброзно-мышечный тяж, представляющий собой среднюю пузырно-пупочную связку. Однако в литературе встречаются данные о сохраняющемся рудиментарном просвете у доношенных здоровых детей [1].

В результате нарушения процесса регрессии урахуса (мочевого протока) на различ-

ных его участках возникает несколько форм патологии. При наличии сообщения с пупком возникают полные (облитерация отсутствует на всем протяжении мочевого протока) и неполные пупочные свищи. При нарушении облитерации в проксимальной части урахуса формируется дивертикул мочевого пузыря. Кисты урахуса характеризуются отсутствием сообщения с пупком и мочевым пузырем и могут располагаться на различных уровнях. Кисты, не имеющие эпителиальной выстилки, принято называть псевдокистами [1].

Патологии мочевого протока (урахуса) чаще всего диагностируются в период новорожденности, но также выявляются у детей более старшего возраста. Консервативная

терапия при патологии мочевого протока (урахуса) возможна только при наличии неполного пупочного свища. Во всех остальных случаях, а также в случаях неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение [3]. Инфицирование кисты урахуса хотя и встречается нечасто, однако может вызывать омфалит у новорожденных, а также развитие перитонита при внутрибрюшном разрыве. Целью оперативного лечения как при неосложненной, так и при нагноившейся кисте мочевого протока следует считать ее радикальное удаление вместе с мочевым протоком (урахусом). В настоящее время следует отдать предпочтение лапароскопической технике ввиду малотравматичности метода по сравнению с открытым доступом, что в свою очередь значительно снижает объем травматизации тканей и вследствие этого сокращает длительность болевого синдрома в послеоперационном периоде, улучшает косметический результат хирургического лечения [2].

Приводим собственное наблюдение:

Пациентка Б., 6 лет, поступила в ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ в детское хирургическое отделение для дообследования с диагнозом: кистозное образование брюшной полости. Из анамнеза известно, что амбулаторно при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости по поводу периодических болей в животе выявлено кистозное образование брюшной полости. Направлена на госпитализацию в детское хирургическое отделение для определения тактики лечения.

При осмотре: язык чистый, влажный. Живот не увеличен, симметричен, при пальпации умеренно болезненный в пупочной области. Опухолевидные образования не пальпируются. Кожа передней брюшной стенки, околопупочной области не изменена: отека, гиперемии нет. Пупочное кольцо без особенностей. Печень по краю правой реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек безболезненна. Диурез адекватный, стул без нарушений.

Ультразвуковое исследование: мочевой пузырь наполнен удовлетворительно, содержит 200 мл мочи. Стенка не утолщена, до 0.35 см. Внутрипросветных образований не выявлено. В области дна при наполненном и опорожненном мочевом пузыре прилежит кистозная структура с анэхогенным содержимым диаметром до 2.1 см, не связана с полостью пузыря. При УЗ-ангиографии аваскулярная. После микции - остаточной



Рис. МРТ- картина кисты урахуса

мочи нет. Матка и яичники без особенностей, в их проекции дополнительных объемных образований не выявлено. В малом тазу свободной жидкости не выявлено.

Заключение: УЗ -признаки кисты в области дна мочевого пузыря.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: мочевой пузырь достаточного наполнения, стенки равномерной толщины, не утолщены. Внутрипузырных образований и участков выпадения МР-сигнала не выявлено. В области дна мочевого пузыря, располагаясь срединно, на 25 мм каудальнее пупка, визуализируется образование с четкими ровными контурами интенсивности жидкости размером 21 · 20 · 24 мм. От данного образования - тонкий линейный участок интенсивности жидкости протяженностью около 20 мм, идущий к пупку; в дистальном отделе данный линейный участок имеет локальное расширение до 9 · 5 · 5 мм, располагается ретроумбиликально. Матка длиной 19 мм, шейка матки длиной 15 мм. Правый яичник размером 24 · 8 мм, левый - 22 мм · 8 мм. Тазовые лимфоузлы не увеличены. Прямая кишка и параректальная клетчатка не изменены. Жидкости в по-

лости малого таза не выявлено. Костная ткань в зоне сканирования без патологических изменений интенсивности МР-сигнала. Заключение: МРТ-картина кисты урахуса (см рисунок).

Выставлены показания к хирургическому лечению и выполнено оперативное вмешательство - лапароскопическое удаление кисты урахуса: под эндотрахеальным наркозом, после обработки операционного поля йодопирином, наложен пневмоперитонеум над пупком 12 мм рт.ст. CO₂ введен 5-миллиметровый троакар. При ревизии жидкости в малом тазу нет. На передней брюшной стенке округлое кистозное образование диаметром до 3 см, предбрюшинное, тяжем подходит к передней стенке мочевого пузыря. Введены дополнительно 2 троакара слева от пупка и в левой подвздошной области, выполнено послойное выделение кисты с пересечением тяжа и наложением петли Редера. Ушивание ложа кисты шовным материалом ПГА 3/0. В области пупка доступ типа Бианчи, через который извлечена киста. Брюшная полость осушена. Троакары с манипулятором и оптикой последовательно удалены из брюшной полости. Ушивание раны в области пупка и доступов. Контроль гемостаза, асептические повязки.

Послеоперационный период протекал гладко.

По результатам гистологического заключения: киста, фиброзная стенка которой выстлана однослойным плоским эпителием. Заключение: киста урахуса.

Контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза на 5-е послеоперационные сутки: без патологии.

Швы сняты на 7-е послеоперационные сутки.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям по детской урологии-андрологии 2017 г. аномалии мочевого протока делятся на четыре типа: пузырно-пупочный свищ (50%), киста мочевого протока (30%), неполный пупочный свищ (15%) и передний дивертикул мочевого пузыря (5%). Аномалии мочевого протока обычно выявляют при возникновении в них инфекционно-воспалительного процесса.

Однако истинная частота аномалий урахуса (мочевого протока) неизвестна, они отмечаются как редкая патология, чаще всего выявляемая в раннем детском возрасте. В серии педиатрических аутопсий частота выявления мочевого протока составила 1:761, а кист мочевого протока - 1:5000. Было подсчитано, что урахус сохраняется у 2% взрослых, с возможными осложнениями или сопутствующими симптомами [4]. Диагностика кист мочевого протока сложна, зависит

от анатомического варианта порока и основана на клинических симптомах, данных ультразвукового исследования и МРТ. Кисты урахуса, как правило, протекают бессимптомно и выявляются случайно при проведении ультразвукового исследования в качестве скрининга или при развитии гнойных осложнений, вызывающих неспецифические симптомы (боль в животе, лихорадка, пиурия, дизурия). Разрыв кисты урахуса приводит к развитию перитонита и требует экстренного оперативного лечения.

В качестве диагностики патологий урахуса в сомнительных случаях дополнительными методами являются уретероцистография, КТ/МРТ. Традиционное лечение кист урахуса - хирургическое удаление, выполнявшееся в прошлом путем лапаротомии. В 1993 г. Trondsen выполнил первое лапароскопическое удаление кисты урахуса. Сегодня следует отдать предпочтение лапароскопической технике, со всеми преимуществами малоинвазивной хирургии: уменьшение травматичности операционного доступа и выраженности послеоперационного болевого синдрома, сокращение сроков пребывания в стационаре, достижение превосходного косметического результата и ранней реабилитации больных.

Радикальное иссечение кист урахуса позволяет снизить риск рецидива заболевания и существенно уменьшает вероятность развития злокачественных новообразований.

Заключение

Данный клинический случай указывает на то, что в основном патология урахуса проявляется клинически, однако может протекать и бессимптомно. Наиболее распространенным методом скрининга и диагностики патологии урахуса у детей является УЗИ. Вариантом выбора в лечении данной патологии является малоинвазивный (лапароскопический) метод, что подтверждает эффективность современных щадящих хирургических методов лечения при патологии урахуса у детей. Выполнение оперативного лечения в плановом порядке при неосложненной патологии мочевого протока позволяет избежать развития гнойных осложнений.

Развитие эндовидеохирургии приводит к снижению травматичности операционного доступа, увеличению безопасности операции, уменьшению выраженности послеоперационного болевого синдрома, достижению превосходного косметического результата и ранней реабилитации больных.

Приведенный клинический случай показывает, что лапароскопическое удаление кисты

урахуса является безопасным и эффективным методом лечения патологии мочевого протока (урахуса) у детей.

Литература

1. Поддубный И. В., Исаев Я. А. Аномалии мочевого протока у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2015. – Т. 5. – №. 2. [Poddubny I. V., Isaev Ya. A. Anomalies of the urinary duct in children // *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology*. – 2015. – V. 5. – №. 2. In Russian].

2. Щедров Д. Н. и др. Клинико-морфологическое обоснование активной хирургической тактики при аномалиях развития урахуса у детей // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2020. – №. 1. – P. 114-118. [Shchedrov D. N. et al. Clinical and morphological substantiation of active surgical

tactics for anomalies in the development of urachus in children // *Experimental and Clinical Urology*. – 2020. – №. 1. – P. 114-118. In Russian].

3. Гусев А. А. и др. Патология урахуса: обзор литературы, современные аспекты хирургического пособия и собственный клинический опыт лапароскопического лечения // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2018. – №. 3. [Gusev AA et al. Pathology of the urachus: a literature review, modern aspects of the surgical procedure and our own clinical experience of laparoscopic treatment // *Pediatrics. Supplementary of Consilium Medicum*. – 2018. – №. 3. In Russian].

4. Gleason J. M. et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma // *The Journal of urology*. – 2015. – V. 193. – №. 2. – P. 632-636.

ТРИГЕМИНАЛЬНАЯ НЕВРАЛГИЯ ПРИ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ ДОЛИХОЭКТАЗИИ, МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ КОРЕШКА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА: ОПИСАНИЕ ТРЕХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Степанян^{1*}, С.В. Кондрахов¹, А.Г. Назаренко^{1,2}, Е.Ю. Артёменкова¹, М.В. Колычева²

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

TRIGEMINAL NEURALGIA CAUSED BY VERTEBROBASILAR DOLICHOECTASIA, TRIGEMINAL MICROVASCULAR DECOMPRESSION: DESCRIPTION OF THREE CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

M.A. Stepanyan^{1*}, S.V. Kondrakhov¹, A.G. Nazarenko^{1,2}, E.Yu. Artyomenkova¹, M.V. Kolycheva²

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

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

E-mail: 4782549@mail.ru

Аннотация

Тригеминальная невралгия, обусловленная вертебробазилярной долихоэктазией редкая патология. Зачастую консервативные методы лечения при этой патологии неэффективны. В таких случаях единственным методом избавления пациента от болевого синдрома и постоянного приема противосудорожных препаратов, является хирургическое вмешательство. Наиболее физиологичным является декомпрессия корешка тройничного нерва в задней черепной ямке, что при вертебробазилярной долихоэктазии осуществляется несколькими способами. В данной статье рассматривается микроваскулярная декомпрессия тефлоновой прокладкой как эффективный и безопасный способ лечения тригеминального болевого синдрома.

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, вертебробазилярная долихоэктазия, микроваскулярная декомпрессия.

Abstract

Trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar dolichoectasia (VBD) is a rare pathology. Conservative modalities for its treatment are often ineffective. In such cases, the only way to get rid of pain syndrome and constant intake of large doses of anticonvulsants is a surgical intervention. The most physiological approach in VBD is decompression of the trigeminal nerve root in the posterior cranial fossa which is performed in several ways. This article discusses microvascular decompression with a Teflon pad as an effective and safe modality to treat trigeminal pain.

Key words: trigeminal neuralgia, vertebrobasilar dolichoectasia, microvascular decompression.

Ссылка для цитирования: Степанян М.А., Кондрахов С.В., Назаренко А.Г., Артёменкова Е.Ю., Колычева М.В. Тригеминальная невралгия при вертебробазилярной долихоэктазии, микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва: описание трех случаев и обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 110-115.

Вертебробазилярная долихоэктазия (ВБД) является редкой патологией, которая характеризуется расширением, удлинением и извитостью позвоночной и основной артерий. Точная частота возникновения ВБД не известна, однако, по данным аутопсии и ангиографии ориентировочная частота ее встречаемости составляет 0.05%. По данным японских авторов при рутинной МРТ головного мозга частота выявления ВБД составляла 1.3%.

Возникновение ВБД обусловлено множеством факторов, в том числе инфекционным, иммунным статусом, дегенеративными поражениями. Не ис-

ключается так же врожденная ВБД, которая выявляется у детей.

ВБД может быть как немой в клиническом плане, так и проявляться различными синдромами. Частыми проявлениями ВБД являются ишемический инсульт (37.8%), компрессия ствола головного мозга и черепных нервов (19.9%), внутримозговые кровоизлияния (13.5%), гидроцефалия (1.3%) [14, 15].

Среди синдромов компрессии краниальных нервов чаще встречаются компрессия корешков тройничного и лицевого нервов. По данным Yang et al

среди 475 пациентов с тригемианльной невралгией ВБД встречалась в 10 случаях (2.1%). Есть данные клинических проявлений отводящего, блокового и глазодвигательного нервов. Редко компрессия черепных нервов проявляется так же нистагмом, шумом в ушах, хрипкостью голоса, дисфагией. Встречаются случаи компрессии нескольких краниальных нервов обусловленных ВБД [14, 15].

При тригеминальной невралгии и гемифациальном спазме, обусловленными ВБД и при неэффективности терапии, применяется хирургическое лечение.

При тригеминальной невралгии, сочетанной с ВБД выполняются 3 вида хирургических вмешательств: 1. васкулярная декмпрессия корешка тройничного нерва, 2. расщепление намета мозжечка, высвобождение корешка тройничного нерва и выполнение его васкулярной декомпрессии, 3. дислокация патологически измененного сосуда и его фиксации к структурам основания черепа разными способами [2-4, 14].

По данным литературы чаще всего была применена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва (МВД).

Ignacio Agrese, Rosario Sarabia анализируют 7 литературных источников с 56 случаями тригеминальной невралгии при ВБД и показывают хорошие результаты МВД при данной патологии – полный регресс болевого синдрома у 53 пациентов и частичный регресс у 3 с катамнезом 57 месяцев. Летальных исходов и стойких неврологических выпадений не было [4].

По данным Шулева Ю.А. и соавторов среди 504 пациентов, прооперированных с 1998 по 2018 гг. невралгия была обусловлена ВБД в 14 случаях (2.8%), у 4 мужчин и 10 женщин, средний возраст которых составлял 66 лет (51-80 лет). В одном случае тригеминальная невралгия сочеталась с гомолатеральным гемифациальным спазмом. Во всех случаях выполнялась микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва с применением тефлоновой прокладки. В одном случае выполнялась дополнительная высокочастотная ризотомия корешка тройничного нерва. У всех пациентов невралгические боли в послеоперационном периоде прошли. За время наблюдения 5,5 лет рецидива невралгии не было. Микроваскулярную декомпрессию авторы считают наиболее эффективным методом лечения при обсуждаемой патологии. По их мнению, транспозиция долихоэктатической артерии с и без фиксации имеет ограниченное применение и небольшую эффективность [1].

Статья Shoujia Sun, Wei Jiang с соавторами содержит описание 15 случаев тригеминальной невралгии при ВБД у 7 женщин и 8 мужчин со сред-

ним возрастом 60.8 лет (35-75 лет). В 13 случаях выполнялась МВД, в 2 случаях она дополнялась ризотомией корешка тройничного нерва ввиду сохранения невралгии после МВД. Катамнез составлял 29.8 месяца и за время наблюдения рецидива невралгической боли не наблюдалось [10].

Методом выбора является рассечение и расщепление тенториума по ходу корешка тройничного нерва. Takashi Arai, Koji Yamaguchi с соавторами описывают 3 случая применения данной техники с положительным результатом, без осложнений и летальных исходов [11].

Работа Vicente Vanaclocha с соавторами посвящена хирургическому лечению тригеминальной невралгии при ВБД путем дислокации и фиксации измененной артерии. Наблюдение включает 8 пациентов, 5 мужчин и 3 женщины, средний возраст 64,88 лет (48-81 лет). Во всех случаях выполнялась репозиция основной артерии и ее фиксации в заданном положении к ТМО ската различными способами. Невралгические боли после операции проходили у всех пациентов. В послеоперационном периоде наблюдались снижение слуха у 1 пациента, парез мимической мускулатуры и диплопия в 1 случае. Последние симптомы регрессировали в течение 3 месяцев. После хирургического вмешательства у всех пациентов отмечалась нормализация артериального давления. Катамнез составил 56.5 месяцев, рецидива боли за это время не было. Авторы отмечают высокую эффективность формирования дурального рубца для фиксации дислоцированной артерии в лечении тригемиальной невралгии при ВБД [12].

В нашей серии представлены 3 случая тригеминальной невралгии вследствие компрессии корешка тройничного нерва ВБД из 96 случаев микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва при тригеминальной невралгии. Частота ВБД, обуславливающей тригеминальную невралгию составляет 3.12% что сопоставимо с данными литературы [1-3]. Все пациенты, представленные в данной статье дали письменное информированное согласие на операцию и обработку данных.

Случай 1

Пациент, мужчина 52 лет, поступил в клинику с диагнозом «Вертебробазиллярная долихоэктазия. Невралгия тройничного нерва справа. Гемифациальный спазм справа. Гипертоническая болезнь 1 стадии, 2 степени, риск ССО 2»

Жалобы при поступлении: на интенсивные стреляющие боли по типу удара током в правой половине лица, приступы спазма мимической мускулатуры правой половины лица.

Анамнез заболевания: со слов пациента, геми-

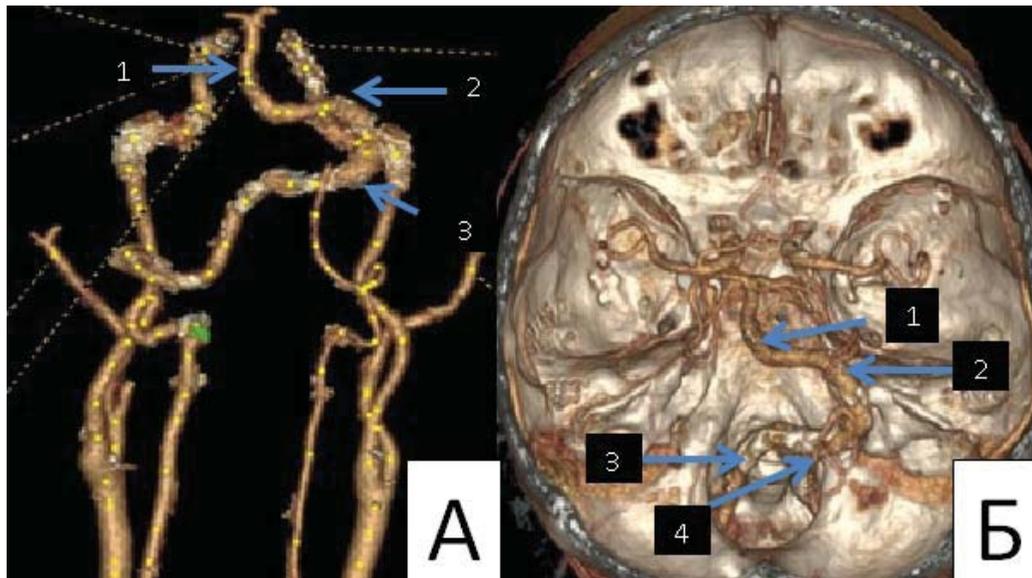


Рис. 1. КТ ангиография, вертебробазилярная долихоэктазия у пациента 1. **А.** 3D КТ ангиография с субтракцией. **Б.** 3D КТ ангиография с костями основания черепа (1 - дистальный отдел основной артерии, 2 - деформированный и дистопированный вправо проксимальный отдел основной артерии, 3 - деформированная левая позвоночная артерия, 4 - правая позвоночная артерия)

фациальный спазм беспокоит около 6 лет. За медицинской помощью не обращался. 1 год назад появились интенсивные стреляющие боли по типу удара током в правой половине лица. В настоящее время принимает до 1500 мл финлепсина в сутки, однако боли сохраняются. При МРТ и КТ головного мозга имеется фузиформанное расширение дистального сегмента левой позвоночной артерии и ствола основной артерии с их удлинением, деформацией и дистопией вправо (рис. 1).

Неврологический статус: В ясном сознании, контактен, ориентирован. Речь и поведение правильные. Зрачки по средней линии, D=S, фотореакция сохранена, симметрична. Движения глаз в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное, язык по средней линии. Триггерные зоны в месте выхода 2 и 3 ветвей тройничного нерва справа. Гемифациальный спазм справа. Дисфагии, дизартрии нет. Менингеальных знаков нет. Парезов, параличей в конечностях нет. Чувствительных нарушений не выявлено. Сухожильные рефлексы и мышечный тонус без четкой разницы сторон. Патологических стопных знаков нет. Функции тазовых органов контролирует. Координаторные пробы выполняет правильно.

Пациенту выполнено оперативное вмешательство: интракраниальная микрохирургическая васкулярная декомпрессия корешков тройничного и лицевого нервов справа. В послеоперационном периоде клиническая картина гемифациального спазма регрессировала, однако сохранялись невралгические боли в зоне иннервации 2 ветви тройничного нерва, в связи с чем, через 2 дня после МВД выполнена чрезкожная радиочастотная

ризомия корешка тройничного нерва справа с положительным результатом. Пациент был выписан без тригеминального болевого синдрома. Катмнез составляет 23 месяца – рецидива тригеминальной боли нет.

Случай 2

Пациент, мужчина 55 лет, находился на лечении в нейрохирургическом отделении с диагнозом: «Вертебробазилярная долихоэктазия, тригеминальная невралгия 2,3 ветвей слева. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 3 степени, риск ССО 3.». Жалобы при поступлении на стреляющие, жгучие боли в области левой половины лица, в проекции крыла носа, угла нижней челюсти. Анамнез заболевания: со слов больного, вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 2 лет после переохлаждения. Принимает финлепсин до 4 таблеток в сутки. Неврологический статус на момент поступления: в ясном сознании, контактен, ориентирован. Речь и поведение правильные. Зрачки по средней линии, D=S, фотореакция сохранена, симметрична. Движения глаз в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное, язык по средней линии. Дисфагии, дизартрии нет. Менингеальных знаков нет. Парезов, параличей в конечностях нет. Чувствительных нарушений не выявлено. Сухожильные рефлексы и мышечный тонус без четкой разницы сторон. Патологических стопных знаков нет. Функции тазовых органов контролирует. Боли невралгического характера в области иннервации 2.3 ветвей тройничного нерва слева. Триггерные зоны в области угла рта слева, крыло носа слева, подбородок слева, слизистая оболочка левой щеки. Болевые при-

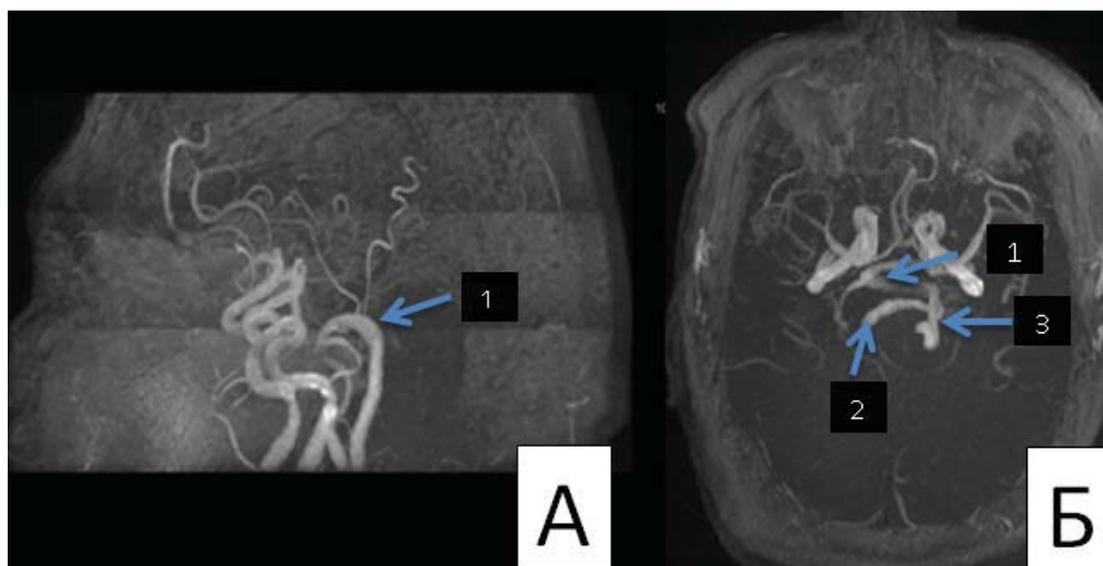


Рис. 2. МР ангиография, вертебробазилярная долихоэктазия у пациента 2. А. сагиттальная проекция. Б. аксиальная проекция (1 - деформированная и дистопированная влево основная артерия, 2 - деформированная левая позвоночная артерия, 3 - правая позвоночная артерия)

ступы провоцируются приемом пищи, разговором, туалетом полости рта, прикосновением к коже левой щеки.

По данным МР - ангиографии выявлена расширение и извитость левой позвоночной артерии и основной артерии с компрессией передних отделов варолево моста и выходной зоны корешка тройничного нерва слева (рис. 2, 3).

Через 2 дня после поступления в клинику произведена операция –микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва. После опе-

рации тригеминальные боли регрессировали полностью, пациент выписан из клиники без болевого синдрома. Катамнез составляет 48 месяцев- рецидива невралгического болевого синдрома нет.

Случай 3

Пациентка женщина 69 лет, поступила в клинику с диагнозом «Вертебробазилярная долихоэктазия, невралгия тройничного нерва слева. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск ССО 4. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Жалобы при поступлении на интенсивные стреляющие боли по типу удара током в левой половине лица. Анамнез заболевания: со слов пациентки, жалобы на интенсивные стреляющие боли по типу удара током в нижней челюсти слева беспокоят в течение двух лет. Первоначальный прием финлепсина с положительным эффектом с постепенным развитием резистентности болевого синдрома к данной группе препаратов. При МРТ головного мозга выявлена долихоэктазия левой позвоночной и основной артерий (рис. 4).

Неврологический статус: сознание ясное, контактна, ориентирована, адекватна. Менингеальной симптоматики нет. Зрачки по средней линии, равновеликие, фотореакция живая. Спонтанный горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Лицо симметричное. Чувствительность на лице не нарушена. Корнеальный рефлекс D=S. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексy в руках и ногах D=S, нормальной живости. Парезов в конечностях нет. Функции тазовых органов контролирует. В позе Ромберга устойчива. Выполнено нейрохирургическое вмешательство: микрохирургиче-

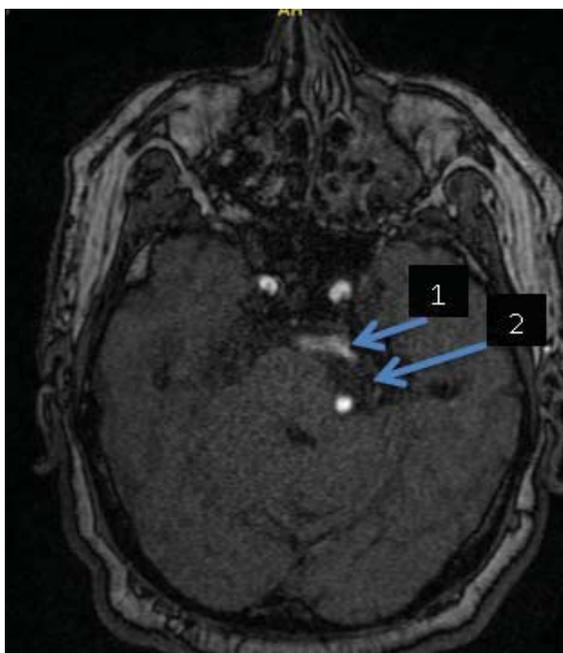


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента 2 (1 - компрессия и деформация варолева моста слева деформированной и дистопированной основной артерией, 2 - компрессия в области выхода корешка тройничного нерва слева)

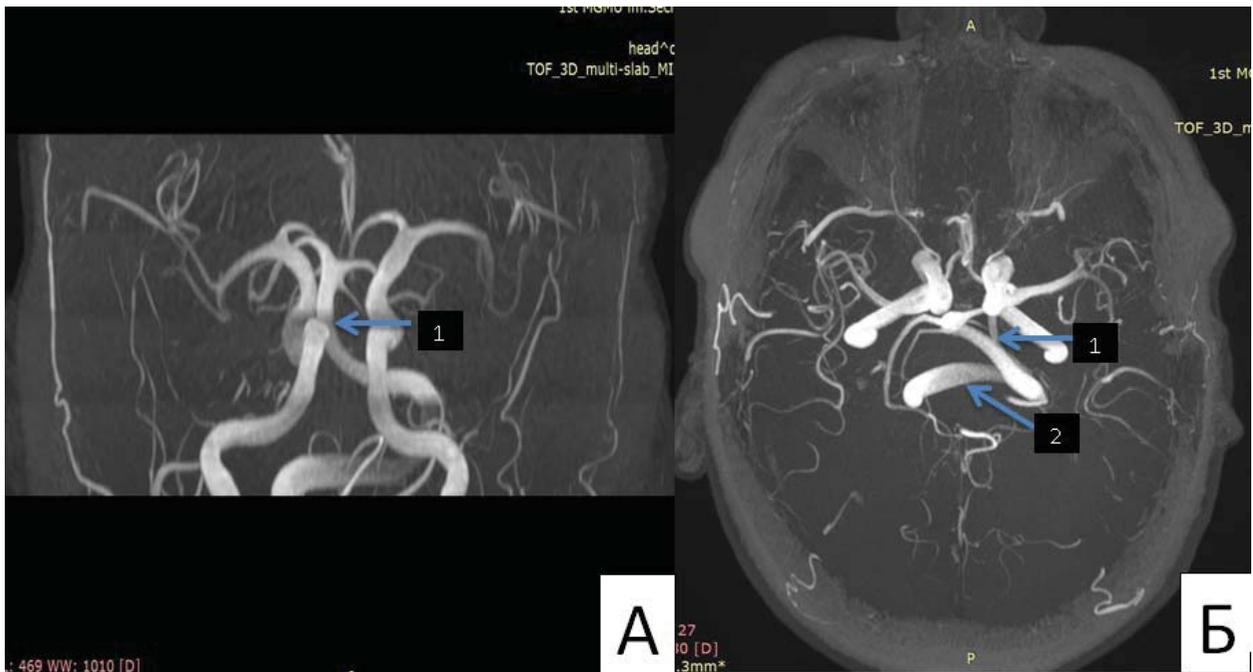


Рис. 4. МР ангиография, вертебробазилярная долихоэктазия у пациента 3. А. сагиттальная проекция. Б. аксиальная проекция (1 - деформированная и дистопированная влево основная артерия, 2 - деформированная левая позвоночная артерия)

ская васкулярная декомпрессия корешка тройничного нерва слева. Невралгический болевой синдром полностью регрессировал после хирургического вмешательства. Катамнез составляет 14 месяцев. Рецидива болевого синдрома не отмечалось.

Обсуждение

В нейрохирургическом отделении ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ за 5 лет было выполнено 148 оперативных вмешательств по поводу тригеминальной невралгии. Микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва была выполнена в 96 случаях. Из них в 3 случаях компрессия корешка тройничного нерва была обусловлена вертебробазилярной долихоэктазией. Это составляло 3.12%,

что сопоставимо с литературными данными [1,2]. В структуре всех случаев тригеминальной невралгии ВБД была причиной тригеминального болевого синдрома в 1.7% случаев.

Средний возраст пациентов (2 мужчины и 1 женщина) с ВБД составлял 58 лет. Все пациенты страдали артериальной гипертензией. По данным МРТ и КТ ангиографии выявлена вертебробазилярная долихоэктазия с фокусами кальцификации интимы сосудов, что возможно свидетельствует о приобретенном характере заболевания на фоне обменных нарушений и артериальной гипертензии (рис. 5). Данные литературы так же указывают на обменные нарушения как причину ВБД [7].

У всех пациентов невралгия была в зоне иннервации 2,3 ветвей тройничного нерва, у одного па-

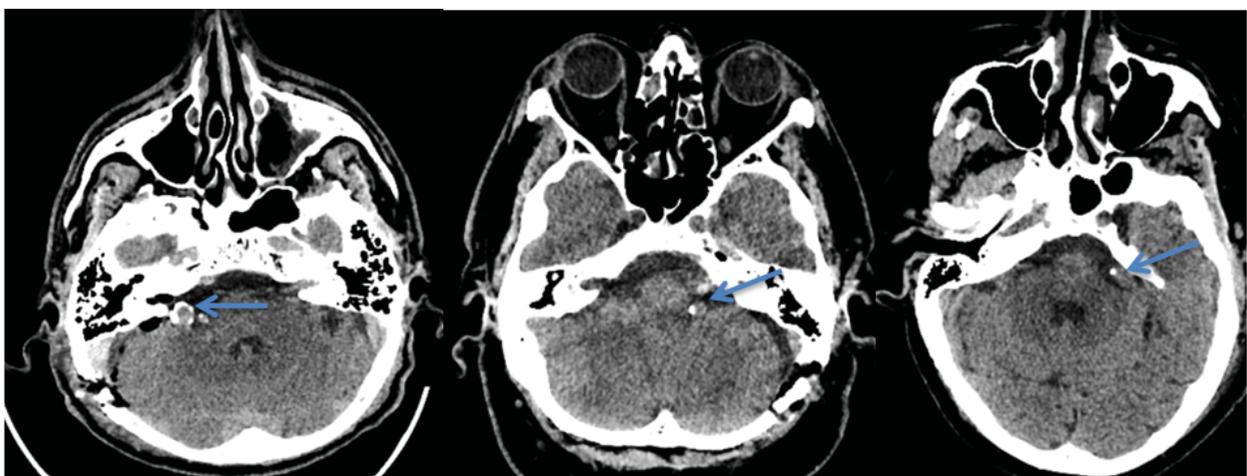


Рис. 5. Кальцификация интимы сосудов при ВБД у пациентов с тригеминальной невралгией (указаны стрелками)

циента невралгия сочеталась с гемифациальным спазмом, обусловленным компрессией корешка лицевого нерва долихоэктатичной позвоночной артерией. Средняя продолжительность невралгии составляла 1,6 лет (от 1 до 2 лет). В двух случаях невралгия возникла после 50 лет, в одном случае – после 60.

Во всех случаях была выполнена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва. В 2 случаях боли прошли сразу после оперативного вмешательства. В одном случае сохранились боли в зоне иннервации 2 ветви нерва, в связи с чем выполнена радиочастотная ризотомия корешка тройничного нерва с полным регрессом невралгического болевого синдрома. Катамнез составляет 28 месяцев. За время наблюдения рецидива невралгической боли не было ни у одного пациента.

Осложнений и летальных исходов не было. Срок стационарного лечения составлял в среднем 7 дней.

Заключение

Таким образом, универсальным и оптимальным методом хирургического лечения тригеминальной невралгии вследствие ВБД является микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва. По сравнению с известными другими 2 методами: рассечение тенториума и дислокация и фиксация измененной артерии, МВД технически прост в выполнении, позволяет избегать возможных осложнений, сопряженных с другими хирургическими методами, обладает высокой эффективностью как в раннем послеоперационном периоде, так и в долгосрочной перспективе.

Литература

1. Шулев Ю. А. и др. Микроваскулярная декомпрессия при невралгии тройничного нерва вследствие вертебробазиллярной долихоэктазии // *Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко*. – 2020. – Т. 84. – №. 5. – С. 50-63. [Shulev Yu. A. et al. Microvascular decompression in trigeminal neuralgia due to vertebrobasilar dolichoectasia // *Problems of neurosurgery. NN Burdenko*. – 2020. – V. 84. – №. 5. – P. 50-63. In Russian].

2. Pereira-Filho A. A. et al. Brainstem compression syndrome caused by vertebrobasilar dolichoectasia: microvascular repositioning technique // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2008. – V. 66. – №. 2B. – P. 408-411.

3. Zaidi H. A. et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm secondary to vertebrobasilar dolichoectasia: surgical strategies, technical nuances and clinical outcomes // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2015. – V. 22. – №. 1. – P. 62-68.

4. Arrese I., Sarabia R. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia secondary to vertebrobasilar dolichoectasia. Case report, literature review, and pooled case analysis // *Neurocirugia*. – 2016. – V. 27. – №. 6. – P. 304-309.

5. Kraemer J. L. et al. Vertebrobasilar dolichoectasia as a cause of trigeminal neuralgia: the role of microvascular decompression. Case report // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2006. – V. 64. – №. 1. – P. 128-131.

6. Wang L., Qian H., Shi X. Vascular Decompression Technique for Vertebrobasilar Dolichoectatic Pathology: Reposition or Interposition? // *World neurosurgery*. – 2019. – V. 122. – P. 709.

7. Samim M. et al. Multimodality imaging of vertebrobasilar dolichoectasia: clinical presentations and imaging spectrum // *Radiographics*. – 2016. – V. 36. – №. 4. – P. 1129-1146.

8. Noma N. et al. Trigeminal neuralgia due to vertebrobasilar dolichoectasia: three case reports // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2009. – V. 108. – №. 3. – P. e50-e55.

9. García R. D. S., Escosa M. B. Microvascular decompression of trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar dolichoectasia // *Revista de neurologia*. – 2001. – V. 32. – №. 8. – P. 742-745.

10. Sun S. et al. Clinical analysis and surgical treatment of trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar dolichoectasia: a retrospective study // *International Journal of Surgery*. – 2017. – V. 41. – P. 183-189.

11. Arai T. et al. Decompression by Cutting the Tentorium for Trigeminal Neuralgia Caused by Vertebrobasilar Dolichoectasia // *World Neurosurgery*. – 2018. – V. 120. – P. 72-77.

12. Vanaclocha V. et al. Is there a safe and effective way to treat trigeminal neuralgia associated with vertebrobasilar dolichoectasia? Presentation of 8 cases and literature review // *World Neurosurgery*. – 2016. – V. 96. – P. 516-529. Yang X. S. et al. Microvascular decompression on patients with trigeminal neuralgia caused by ectatic vertebrobasilar artery complex: technique notes // *Acta neurochirurgica*. – 2012. – V. 154. – №. 5. – P. 793-797.

13. Yuan Y. J. et al. Research progress on vertebrobasilar dolichoectasia // *International journal of medical sciences*. – 2014. – V. 11. – №. 10. – P. 1039.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЛОКАДЫ МЫШЦЫ, ВЫПРЯМЛЯЮЩЕЙ ПОЗВОНОЧНИК ПРИ ОПЕРАЦИИ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.В. Крылов^{1,2*}, И.Н. Пасечник²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения РФ, Москва,

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

THE ERECTOR SPINE MUSCLE BLOCK IN THE TOTAL HIP ARTHROPLASTY: A CASE REPORT

S.V. Krylov^{1,2*}, I.N. Pasechnik²

¹Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia,

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

E-mail: doc-ksv@mail.ru

Аннотация

Блокада мышцы, выпрямляющей позвоночник (Erector spinae block), – это новый фасциальный блок, основной задачей которого является достижение адекватного уровня анальгезии за счет блокады дорсальных ветвей спинномозговых нервов. Преимуществом данной блокады является возможность ее выполнения на различных уровнях позвоночника и, как следствие, использование указанной методики в различных областях хирургии. Представлен клинический случай использования блокады мышцы, выпрямляющей позвоночник, на поясничном уровне у пациентки 71 года с множественными сопутствующими заболеваниями, которой выполнялось оперативное вмешательство в объеме первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Ключевые слова: регионарная анестезия, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Abstract

The erector spinae block is a new fascial block with the main goal to achieve an adequate level of analgesia by blocking the dorsal branches of spinal nerves. Such block can be made at different levels of the spine and, as a result, it can be used in various surgical interventions. The article presents a clinical case of the erector spine muscle block at the lumbar level in a 71-year-old patient with multiple concomitant diseases who was operated on for the total hip arthroplasty.

Key words: regional anesthesia, hip arthroplasty

Ссылка для цитирования: Крылов С.В., Пасечник И.Н. Использование блокады мышцы, выпрямляющей позвоночник при операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 116-119.

Перспективной областью применения блокады мышцы, выпрямляющей позвоночник (МВП), является травматология и ортопедия. Представленный блок относится к достаточно новым методам регионарной анестезии для анестезиологов-реаниматологов, который впервые был описан М. Forego и соавт. [1]. Авторы использовали блок МВП на грудном уровне у пациентов с остеохондрозом позвоночника и болевым синдромом. Учитывая эффективность, доступность и простоту выполнения представленной методики, она может быть востребована в хирургии молочной железы [2-4], торакальной хирургии [5], абдоминальной

хирургии, [6,7], в нейрохирургии [8] и при различных болевых синдромах, связанных с дегенеративными процессами в позвоночнике.

Опыта использования МВП в хирургии тазобедренного сустава в нашей стране нет. Представляем клиническое наблюдение применения блокады МВП у пациентки 71 года с коморбидной патологией во время операции первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Клиническое наблюдение. Больная 71 года (рост 164 см, вес 72 кг) с коморбидной патологией: ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, гипертонической болезнью (около

15 лет), сахарным диабетом 2-го типа (около 8 лет). 2 года назад пациентка перенесла операцию на поясничном отделе позвоночника в следующем объеме: удаление грыжи диска L3-L4, ламинэктомия, транспедикулярная фиксация на уровне L2 – L5. Со слов пациентки, около 1 года назад госпитализирована с диагнозом острый инфаркт миокарда, по поводу которого было выполнено стентирование венечных артерий.

При госпитализации в стационар состояние пациентки удовлетворительное. На догоспитальном этапе был проведен необходимый спектр лабораторных и инструментальных методов, согласно перечню, утвержденному руководством лечебного учреждения. В лабораторных анализах отмечалась умеренная анемия (107 г/л) и тромбоцитопения (110x10⁹/л). В биохимическом анализе крови уровень глюкозы составил 6.4 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5.1. В заключении эндокринолога рекомендовано продолжение плановой терапии, без необходимости ее коррекции. На электрокардиограмме – синусовый ритм с наличием рубцовых изменений миокарда левого желудочка в нижней стенке. При эхокардиографическом исследовании выявлены умеренное снижение глобальной сократительной способности миокарда (фракция выброса 53% по Тейхольцу), умеренная диастолическая дисфункция. Из медикаментозной терапии пациентка принимала гипотензивные и антиагрегантные препараты, а также препараты, контролирующие уровень глюкозы в крови. Учитывая наличие металлоконструкции на поясничном отделе позвоночника и перенесенный инфаркт миокарда с наличием снижения функциональных резервов миокарда от использования центральных нейроаксиальных методов анестезии было реше-

но отказаться в пользу использования сочетанной анестезии с применением блокады МВП на поясничном уровне под ультразвуковой навигацией. Анестезиолого-операционный риск был отнесен к III классу по классификации московского научного общества анестезиологов-реаниматологов.

В операционной пациентке был обеспечен венозный доступ и проводилась инфузия кристаллоидного раствора. Стандартный интраоперационный мониторинг включал регистрацию частоты сердечных сокращений, артериального давления неинвазивным способом, частоты дыхательных движений, насыщения крови кислородом, капнографию, термометрию. До вводной анестезии пациентке выполнялась инфузия парацетамола 1 г в сочетании с кеторолаком 30 мг. После регистрации основных параметров гемодинамики и дыхания выполнялась вводная анестезия: пропофол 2 мг/кг (Диприван, AstraZeneca, Великобритания), наркотический анальгетик фентанил 0.2 мг, мышечный релаксант цисатракурий безилат 0.15 мг/кг (Нимбекс, GlaxoSmithKline, Италия). Осуществлялась оротрахеальная интубация трахеи. Искусственная вентиляция легких проводилась в режиме CMV (controlled mechanic ventilation) по полузакрытому контуру наркозным аппаратом Leon Plus (HEINEN + LOWENSTEIN, Германия). На протяжении оперативного вмешательства поддержание анестезии осуществлялось ингаляционным анестетиком севофлюран (Севоран, Abbott Laboratories, Великобритания) в концентрациях 0.8–1 МАК.

Регионарную анестезию выполняли в положении пациентки на противоположном боку от места выполняемого оперативного вмешательства (в нашем случае в положении пациентки на левом боку). После обработки области выполнения пункции раствором антисептика в условиях ультразвукового сопровождения (УЗИ Samsung Medison HM70, Корея) определяли поясничный позвонок L3, используя конвексный датчик с частотой 7.5 МГц. После определения остистого отростка L3 позвонка датчик смещали латерально, до момента идентификации поперечного отростка и разворачивали параллельно позвоночному столбу (рис. 1).

Затем иглу для проводниковой анестезии 50 мм (Pajunk, Германия) продвигали в плоскости к ультразвуковому лучу в краниокаудальном направлении до момента контакта с поперечным отростком L3 позвонка (рис. 2).

Осуществлялся контроль корректного положения иглы введением 1 мл раствора местного анестетика и визуальным контролем распространения местного анестетика в глубине мышцы, выпрямляющей позвоночник (рис. 3). В качестве местного анестетика использовали 20 мл 0.2 % раствора ро-



Рис. 1. TP – поперечный отросток L3; ESM – мышца, выпрямляющая позвоночник.

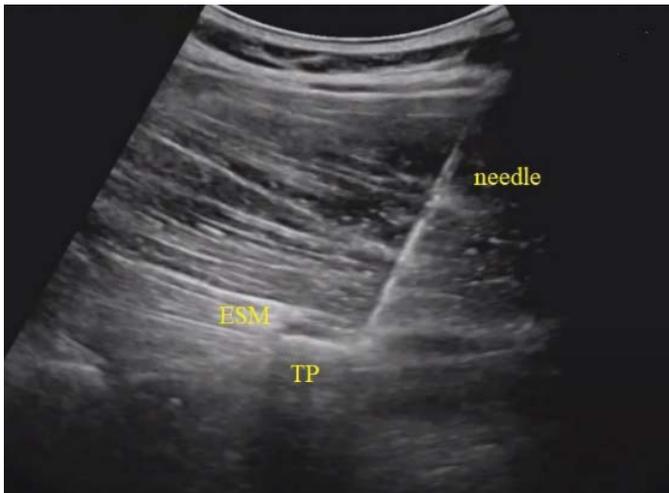


Рис. 2. TP – поперечный отросток L3; ESM – мышца, выпрямляющая позвоночник; needle – игла.

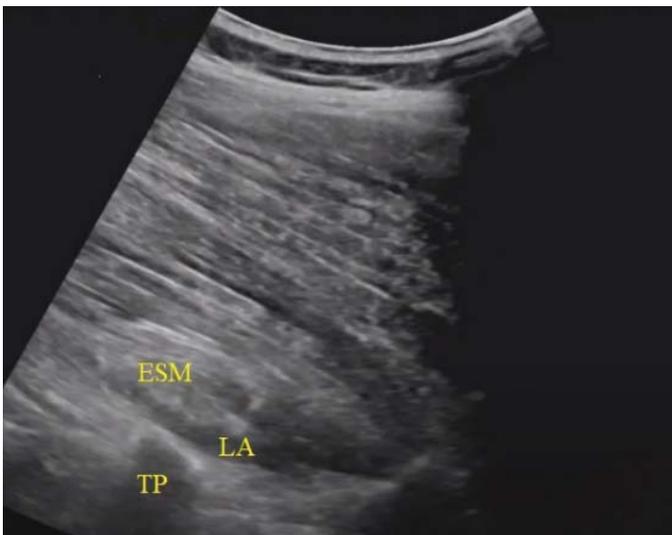


Рис. 3. TP – поперечный отросток L3; ESM – мышца, выпрямляющая позвоночник; LA – местный анестетик.

пивакаина (Наропин, AstraZeneca AB, Швеция).

После введения основной дозы местного анестетика иглу извлекали и накладывали асептическую наклейку.

На этапе кожного разреза вводили фентанил в дозировке 0.1 мг. Затем на протяжении операции дополнительного обезболивания не потребовалось. После операции пациентка была экстубирована в операционной и переведена в послеоперационную палату для динамического наблюдения. Уровень боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) при поступлении в палату составил 1 балл. После 2 ч наблюдения уровень боли также составил 1 балл. На протяжении 48 ч наблюдения уровень боли по ВАШ максимально составил 3 балла, на этапе активизации на 2-е сутки. Дополнительного назначения наркотических анальгетиков пациентке не потребовалось. Выписана из стационара на 5-е сутки.

Обсуждение

В данном клиническом примере продемонстрировано использование блокады МВП у пациентки с сопутствующей патологией при выполнении первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Учитывая наличие у пациентки металлоконструкции на поясничном отделе позвоночника, ранее перенесенный инфаркт миокарда и постоянный прием антиагрегантных препаратов, нами было принято решение об отказе от выполнения центральной нейроаксиальной анестезии. Этот отказ был связан с возможными техническими трудностями при выполнении пункции, физиологическими особенностями со стороны сердечно-сосудистой системы при спинномозговой анестезии, а также риском развития кровотечения. Но и выполнение общей анестезии в моноварианте не рассматривалось. В литературе имеются работы по использованию илеофасциальной блокады как эффективного и хорошо изученного варианта регионарной анестезии в вопросе контроля уровня боли в периоперационном периоде при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава [9, 10]. Однако появление новых работ по применению блокады МВП у пациентов в травматологии и ортопедии побудило нас к изучению данной методики у представленной пациентки при эндопротезировании тазобедренного сустава с сопутствующими заболеваниями и наличием противопоказаний к проведению центральных нейроаксиальных блокад.

Блокада МВП – это новый фасциальный блок, в основе которого лежит блокада вентральных и дорсальных ветвей спинномозговых нервов [1]. Исследование данного блока на трупах показало, что при введении 20 мл контрастного вещества, используя доступ на уровне Th7 грудного позвонка, наблюдали краниокаудальное распространение контрастного вещества, достигающего до уровня С7 шейного позвонка и L4 поясничного позвонка [11]. В данном клиническом случае мы выполнили блокаду МВП на уровне L3 поясничного позвонка, делая акцент вероятного распространения местного анестетика именно на поясничный уровень позвоночника, учитывая локализацию оперативного вмешательства. Блокада МВП может быть выполнена как в одностороннем, так и в двустороннем варианте. Однако при двусторонней блокаде необходимо рассчитывать оптимальную дозировку местного анестетика для предотвращения вероятности развития его системной токсичности.

Заключение

Представленный блок может служить альтернативой применения центральных нейроаксиаль-

ных методов анестезии при наличии противопоказаний к ним. Данная блокада может быть успешна использована в схеме мультимодальной аналгезии у пациентов с тяжелой коморбидной патологией. Тем не менее возможность применения блокады МВП в моноварианте требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Forero M. et al. *The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain* // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2016. – V. 41. – №. 5. – P. 621-627. doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
2. Forero M. et al. *Continuous erector spinae plane block for rescue analgesia in thoracotomy after epidural failure: a case report* // *A&A Practice*. – 2017. – V. 8. – №. 10. – P. 254-256. doi: 10.1213/XAA.0000000000000478.
3. Finneran J.J., Gabriel R.A., Khatibi B. *Erector spinae plane block provide analgesia for breast and axillary surgery: A series of 3 cases* // *Reg Anaesth Pain Med*. – 2018. – V. 43. – P.101-102. doi: 10.1097/AAP.0000000000000695.
4. Bonivini D. et al. *Bilateral ultrasound – Guided erector spinae plane blocks in breast cancer and reconstruction surgery* // *J Clin Anaesth*. – 2018. – V.44. – P.3-14. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.10.006.
5. Singh S., Chowdhary N.K. *Erector spinae plane block an effective block for post-operative analgesia in modified radical mastectomy* // *Indian J Anaesth*. – 2018. – V. 62. – P.142-150. doi: 10.4103/ija.IJA_726_17.
6. Chin K.J. et al. *The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair* // *Anaesthesia*. – 2017. – V.72. – P.452-460. doi: 10.1111/anae.13814.
7. Chin K.J., Malhas L., Perlas A. *The erector spinae plane block provides visceral abdominal analgesia in bariatric surgery: A report of 3 cases* // *Reg Anesth Pain Med*. – 2017. – V.42. – P.372-376. doi: 10.1097/AAP.0000000000000581.
8. Melvin J.P. et al. *Low thoracic erector spinae plane block for perioperative analgesia in lumbosacral spine surgery: A case series* // *Can J Anaesth*. – 2018. – V.65. – P.1057-1065. doi: 10.1007/s12630-018-1145-8
9. Astillón P et al. *Fascia iliaca block for pain control in hip fracture patients* // *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. – 2017. – V.16 (6). – P.383-389. doi: 10.1016/j.recot.2017.07.004
10. Wennberg P. et al. *Fascia iliaca compartment block as a preoperative analgesic in elderly patients with hip fractures - effects on cognition* // *BMC Geriatrics*. – 2019. – V.19 (1). – P.252-257. doi: 10.1186/s12877-019-1266-0
11. Ivanusic J., Konishi Y., Barrington M.J. *A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade* // *Reg Anesth Pain Med*. – 2018. – V.43. – P.567-571. doi: 10.1097/AAP.0000000000000789

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СИФИЛИСОМ И ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНО-ЧЕРНОЗЕМНОГО РЕГИОНА В 2014 – 2019 ГОДАХ

А.Г. Ластовецкий¹, В.И. Тимошилов²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

INCIDENCE OF SYPHILIS AND GONOCOCCAL INFECTION OF THE POPULATION OF THE CENTRAL BLACK-EARTH REGION IN 2014 – 2019

A.G. Lastovtsky¹, V.I. Timoshilov²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Kursk State Medical University, Russia, Kursk

E-mail: lastovetskij_ag@cgma.su

Аннотация

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются актуальной медицинской, социальной и демографической проблемой. Данные о заболеваемости ими, их динамика и территориальные различия важны для планирования, обоснования и оценки эффективности программ профилактики. Это определило **цель** исследования – анализ заболеваемости ИППП в регионах Черноземья за 2014 – 2019 гг. **Материалами** исследования послужили официальные статистические данные. Согласно результатам, общей тенденцией для Центрального федерального округа и регионов Черноземья за последние 5 лет является снижение заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией. Значимое снижение заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией за 2014 – 2019 гг. выявлено в Курской области (с 26.8 до 11.7 на 100 000 населения по сифилису, с 21.8 до 1.8 – по гонорее). По сифилису наименьшие показатели заболеваемости на протяжении всего периода наблюдения – в Тамбовской (снижение с 10.6 до 3.4 на 100 000) и Белгородской (спад с 8.1 – 8.5 до 1.8 на 100 000) областях. Непрерывный и выраженный спад по гонококковой инфекции отмечен в Белгородской (с 13.8 до 1.5 на 100 000) и Воронежской (с 8.4 до 1.8 на 100 000) областях. Тревожными фактами являются самая высокая в Черноземье за весь период наблюдения заболеваемость гонококковой инфекцией в Липецкой области с ее повышением с 6.2 до 8.1 на 100 000 в 2018 г. и отсутствием достоверного ее спада в 2019 г., тенденция к росту заболеваемости сифилисом в Воронежской области (с 11 до 13.3 на 100 000 в 2017 – 2019 гг.) и гонококковой инфекцией в Тамбовской области (с 2 до 4.2 на 100 000 за 2019 г.).

Ключевые слова: сифилис, гонорейя, заболеваемость.

Abstract

Sexually transmitted infections (STI) is a pressing medical, social and demographic problem. Data on their incidence, dynamics and territorial differences are important for planning, substantiating and evaluating the effectiveness of preventive programs. **Purpose:** To analyze STI incidence in the Black-Earth Region in 2014 - 2019. **Material.** Official statistical data. Results. A general trend in the Central Federal District and in the Central Black-Earth Region over the past 5 years is a decrease in the incidence of syphilis and gonococcal infection. A significant decrease in the incidence of syphilis and gonococcal infection in 2014 - 2019 was registered in Kursk region (from 26.8 to 11.7 per 100 000 population for syphilis, from 21.8 to 1.8 - for gonorrhoea). For syphilis, the lowest morbidity rates throughout the observation period were in Tambov (decrease from 10.6 to 3.4 per 100 000) and Belgorod (decrease from 8.1 - 8.5 to 1.8 per 100 000) regions. A continuous and pronounced decrease in gonococcal infection incidence was noted in Belgorod (from 13.8 to 1.5 per 100 000) and Voronezh (from 8.4 to 1.8 per 100 000) regions. An alarming signal is the highest incidence of gonococcal infection in Lipetsk region over the entire observation period with its increase from 6.2 to 8.1 per 100 000 in 2018 and the absence of reliable decrease in 2019; a trend towards an increase in syphilis incidence in Voronezh region from 11 to 13.3 per 100 000 in 2017-2019 and in gonococcal infection in the Tambov region from 2 to 4.2 per 100 000 in 2019.

Key words: syphilis, gonococcal infection, incidence.

Ссылка для цитирования: Ластовецкий А.Г., Тимошилов В.И. Заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией населения центрально-черноземного региона в 2014 – 2019 годах. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 120-125.

Актуальность проблем, связанных с инфекциями, передаваемыми половым путем, не вызывает сомнений, особенно в молодежной среде. Эпидемиологические данные служат одновременно и отправной точкой в обосновании программ профилактики заболеваний и борьбы с ними, и индикаторами в мониторинге эффективности принимаемых мер [1-3]. Мониторинг заболеваемости половыми инфекциями ведется систематически, и в соответствующих работах данные о заболеваемости представляются в связке со сведениями о ресурсах и деятельности дерматовенерологической службы [4, 5]. При широком спектре возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, выявляемость сифилиса и гонококковой инфекции признана специалистами наиболее полной [6, 7].

Динамика заболеваемости сифилисом – классический пример эпидемиологического процесса социально обусловленного заболевания. Приводятся данные о том, что по сравнению с данными 1970–1980 гг. в 1995–1996 гг. заболеваемость выросла более чем в 50 раз [8]. С 1998–1999 гг. начал отмечаться спад заболеваемости с темпом убыли от 10–20% в год в 2000–2005 гг. и до 50% в 2006–2009 гг. В результате к 2009 г. заболеваемость снизилась до 53.3 случая на 100 000 населения [9]. В 2010–2014 гг. снижение заболеваемости сифилисом продолжилось: интенсивный показатель сократился с 44.7 до 25.5 на 100 000 населения [10]. По состоянию на 2014 г. выявлены значительные территориальные различия в показателях заболеваемости: максимальные показатели в Сибирском (43.5 на 100 000) и Дальневосточном (45.3 на 100 000) федеральных округах отличались от минимального в Северо-Кавказском округе (12.3 на 100 000) более чем в 3.5 раза, а между наиболее благополучной Республикой Дагестан (4.2 на 100 000) и максимальным значением в Амурской области (74.7 на 100 000) имел место разрыв в 17,8 раза [11]. К 2019 году показатель заболеваемости в целом по стране еще снизился – до 15 на 100 000 населения. Между по-прежнему самым высоким показателем в Дальневосточном федеральном округе (21.7 на 100 000) и наименьшим в Северо-Кавказском (9.1 на 100 000) разрыв сократился (показатели отличаются в 2.4 раза). При этом самым благополучным регионом оказалась Республика Карелия (1.3 на 100 000), регионом с максимальной заболеваемостью – Республика Бурятия (30.1 на 100 000); максимальный и минимальный показатели регионов отличаются в 23 раза [12].

Аналогично динамике заболеваемости сифилисом, частота диагностики гонореи также до-

стигла пика в 1990-е годы: в 1993 г. она составила 230.9 случая на 100 000 населения [13]. Значимый многолетний спад наблюдался с 1999 по 2013 г. – до 29.8 случая на 100 000 населения [4, 14]. В 2014 г. уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в целом по стране составил 23.5 случая на 100 000 населения, что говорит о продолжившейся тенденции к улучшению ситуации. При этом в наиболее проблемном Дальневосточном федеральном округе показатель заболеваемости превышал уровень самого благополучного Центрального в 4.6 раза (53.1 на 100 000 на Дальнем Востоке против 11.6 на 100 000 в ЦФО). Между регионами минимальный и максимальный показатели различались в 24.6 раза: 5.3 на 100 000 жителей г. Москвы против 130.6 на 100 000 на Чукотке [11]. В 2019 г. заболеваемость в целом по стране продолжила снижение, составив 7.7 случая на 100 000 населения. Из федеральных округов наименьший уровень вновь отмечен в Центральном – 3.8 на 100 000 населения, максимальный – на Дальнем Востоке – 26.1 на 100 000, что выше показателя ЦФО в 6.9 раза. Из отдельных субъектов РФ наименьшая заболеваемость в Ивановской, Белгородской областях и Чеченской Республике (1.5 на 100 000 населения), максимальная – в Якутии (79,5 на 100 000), т.е. максимальный и минимальный показатели по стране различаются в 53 раза [12].

Социальная обусловленность заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией, высокая потребность государства и общества в их эффективной профилактике и выявленные на протяжении многих лет параллели в динамике эпидемиологических показателей и их значительные территориальные различия определили значимость цели исследования – анализа динамики и сравнения показателей заболеваемости сифилисом и гонореей в областях Центрально-Черноземного региона в 2014–2019 гг.

Материалы и методы

В качестве источников первичных данных использованы статистические материалы «Социально значимые заболевания населения России» Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России за 2015–2020 гг. Первичная заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией в курской, Белгородской, Воронежской, Липецкой и Тамбовской областях представлена в виде интенсивных показателей в расчете на 100 000 жителей каждой из территорий в соответствующие годы, динамические ряды представлены графически с их сопоставлением в одной системе координат

по каждому заболеванию. Для оценки достоверности разности относительных величин и достоверности их изменения в динамике использован критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Первичная заболеваемость сифилисом в Центральном федеральном округе в 2014 – 2016 гг. характеризуется ростом – показатель 2016 г. (23.9 случая на 100 000 населения) достоверно ($p \leq 0.05$) выше значения за 2014 г. (20.4 случая на 100 000 жителей). С 2017 по 2019 г. заболеваемость непрерывно снижалась, сократившись к концу периода до 18.2 случаев на 100 000 населения, что достоверно ниже показателей и 2016 г. ($p \leq 0.01$), и данных на 2014 г. как начало наблюдения ($p \leq 0.05$) (рис. 1).

В 2014 – 2015 гг. из областей Центрально-Черноземного региона более высокие показатели, чем в округе, имела только в Курской области. В 2014 г. также в большую сторону, но статистически незначимо ($p > 0.05$), отличался уровень заболеваемости в Воронежской области. Во всех остальных субъектах имели достоверно более низкие показатели заболеваемости сифилисом ($p \leq 0.01$). Начиная с 2016 г. во всех областях Черноземья показатели заболеваемости сифилисом были либо значительно ниже, чем в Центральном федеральном округе, либо на уровне среднеокружного значения (2018 г., Курская область).

В Курской области заболеваемость сифилисом достоверно снизилась в 2015 – 2016 гг. с 26.8

до 19.4 случая на 100 000 жителей ($p \leq 0.01$); ситуация в период 2016 – 2018 гг. оценивается нами как статистически не значимые ($p > 0.05$) разнонаправленные колебания – фактически стабилизация заболеваемости в пределах 19 – 21 случая на 100 000 населения в год; в 2019 г. отмечена наиболее значительная годовая убыль – снижение показателя с 19.9 до 11.7 на 100 000 ($p \leq 0.01$). Таким образом, общая тенденция заболеваемости сифилисом населения Курской области в 2014 – 2019 гг. может быть охарактеризована как спад, в ходе которого количество выявляемых за год случаев сократилось на 56.7% за 5 лет.

В Белгородской области 2014 – 2016 гг. могут быть охарактеризованы как период стабильной заболеваемости сифилисом – со статистически незначимыми годовыми изменениями – колебаниями уровня первичной заболеваемости в пределах 7.5 – 8.5 случая на 100 000 жителей региона. Начиная с 2017 г. отмечается ежегодный достоверный ($p \leq 0.05$) спад, и по итогам 2019 г. заболеваемость составила всего 1.8 случая на 100 000 населения, что стало наименьшим показателем в Черноземье и одним из минимальных по стране.

Динамика заболеваемости по Воронежской области отличается наличием двух периодов: с 2014 до 2017 г. заболеваемость снижалась, сократившись с 14.6 до 11 случаев на 100 000 населения ($p \leq 0.05$), а в 2018 – 2019 гг. произошел ее рост до 13.3 на 100 000 – значения, незначительно ниже уровня начала наблюдения в 2014 г. ($p > 0.05$). Такие данные позволяют оценить ситуацию в обла-

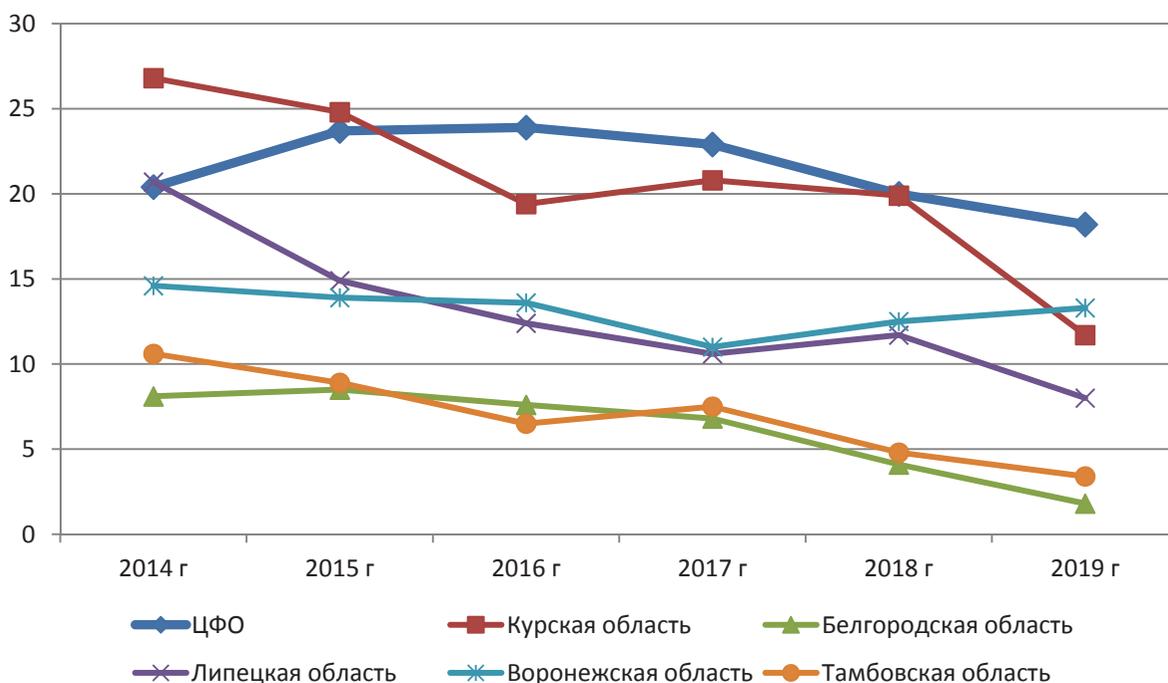


Рис. 1. Первичная заболеваемость сифилисом в областях Центрально-Черноземного региона в 2014 – 2019 гг.

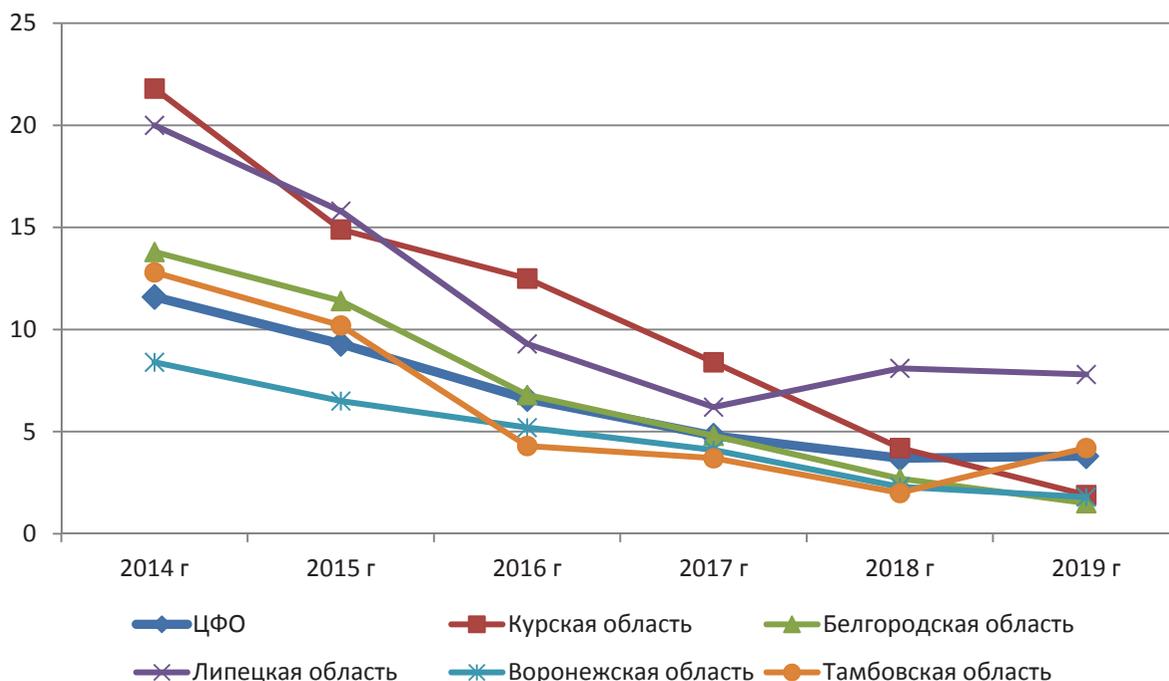


Рис. 2. Первичная заболеваемость гонококковой инфекцией в областях Центрально-Черноземного региона в 2014 – 2019 гг.

сти за 5 лет как стабильную, но с настораживающей тенденцией к росту заболеваемости в последние 2 года. Объяснение данного прироста повышением выявляемости сифилиса выглядит маловероятным – данное заболевание признано достаточно полно и точно учитываемым. Следовательно, негативная тенденция складывается реально и требует к себе внимания.

Ситуация в Липецкой области отличается выраженным снижением заболеваемости за изучаемое время: с 20.7 до 8 случаев на 100 000 жителей ($p \leq 0.01$), темп убыли абсолютного числа устанавливаемых за год диагнозов – 61.7%. Убыль была прервана только в 2018 г. – статистически незначимым ($p > 0.05$) подъемом с 10.6 до 11.6 случаев на 100 000 населения, который о какой-либо закономерности свидетельствовать не может.

В тамбовской области наблюдается аналогичная динамика – спад с 10.6 до 3.4 случая на 100 000 населения в целом с 2014 по 2019 гг., прерванный незначительным (с 6.5 до 7.5 случаев на 100 000 жителей, $p > 0.05$) подъемом в 2017 г. В целом убыль заболеваемости достоверна ($p \leq 0.01$) и может рассматриваться как многолетняя тенденция с темпом снижения числа выявляемых случаев за 5 лет на 69%.

По состоянию на 2019 г., во всех областях Центрально-Черноземного региона показатели заболеваемости сифилисом ниже, чем в среднем по Центральному федеральному округу, а прирост против уровня 2018 г., пусть и статистически

незначимый, отмечен только в Воронежской области. Максимальные показатели заболеваемости регистрировались в Воронежской (13.3 на 100 000 населения) и Курской (11.7 на 100 000 населения) областях; минимальные – в Тамбовской (3.4 на 100 000) и Белгородской (1.8 на 100 000) областях.

Первичная заболеваемость гонококковой инфекцией среди населения Центрального федерального округа с 2014 по 2018 г. снизилась с 11.6 до 3.7 случая на 100 000 населения и в 2018 – 2019 гг. стабилизировалась на данном уровне. Таким образом, для округа в целом общей тенденцией является снижение заболеваемости с сокращением числа выявляемых за год случаев на 66.6% за 5 лет (рис. 2).

Достоверно более высокие показатели, чем по Центральному федеральному округу, на протяжении всего изучаемого периода отмечались только в Липецкой области (за исключением 2017 г., когда показатель в области был выше окружного, но разность не была достоверной, $p > 0.05$). При этом в 2014 г. Липецкая область стояла на втором месте в Черноземье – с одной из самых высоких величин заболеваемости гонококковой инфекцией, составившей 20 случаев на 100 000 населения. Далее в 2015 – 2017 гг. показатель ежегодно достоверно ($p \leq 0.05$) снижался, достигнув по итогам 2017 г. 6.2 на 100 000. В 2018 г. он вновь увеличился до 8.1 на 100 000 (рост достоверен, $p \leq 0.05$), а в 2019 г. снизился незначительно – до 7.8 на 100

000 ($p > 0.05$), так что 2018 – 2019 гг. могут быть оценены для области как период стабильности, но стабильности неблагоприятной – с самым высоким в Черноземье показателем заболеваемости гонококковой инфекцией.

Значительно более высокие, чем в целом по округу, показатели заболеваемости в 2014 – 2017 гг. демонстрировала и Курская область: в 2014 г. частота выявления гонококка в области была максимальной в Черноземье (21.8 случая на 100 000 населения), но благодаря непрерывному снижению сократилась к концу изучаемого периода до 1.8 на 100 000 ($p \leq 0.01$), а абсолютное число диагностируемых в год случаев уменьшилось более чем в 11.5 раза.

В Белгородской области показатель заболеваемости гонококковой инфекцией в 2014 г. также оказался выше, чем по Центральному федеральному округу (13.8 на 100 000, $p \leq 0.05$), но его дальнейшая динамика – непрерывный спад по аналогии с Курской областью, и в 2019 г. заболеваемость снизилась до 1.5 случая на 100 000 населения – наименьшего в Черноземье показателя. Темп убыли числа выявляемых случаев за 5 лет составил 89%, т.е. количество выявляемых за год больных уменьшилось в 9.3 раза.

Ситуация в Тамбовской области в 2014 – 2015 гг. характеризовалась незначительным ($p > 0.05$) превышением окружного показателя – значениями заболеваемости 12.8 и 10.2 случая на 100 000 жителей соответственно. Но характерный для всего округа и каждой отдельно взятой области спад заболеваемости здесь продолжался до 2018 г. – с сокращением заболеваемости до 2 случаев на 100 000 населения ($p \leq 0.05$), что стало наименьшим в тот год показателем в Черноземье. В 2019 г. заболеваемость достоверно ($p \leq 0.05$) увеличилась до 4.2 случая на 100 000, что стало единственным в тот год фактом достоверного прироста.

Наиболее благополучной в 2014 г. оказалась ситуация в Воронежской области с уровнем заболеваемости 8.4 случая на 100 000 населения, что достоверно ниже, чем в целом по Центральному федеральному округу ($p \leq 0.05$). Далее до 2019 г. показатель непрерывно снижался и составил к концу наблюдения до 1.8 на 100 000. В абсолютном выражении число диагностируемых за год случаев снизилось на 78%, или в 4.5 раза.

По состоянию на 2019 г., максимальный показатель заболеваемости гонококковой инфекцией имел место в Липецкой области (7.8 на 100 000) – это единственный регион, где заболеваемость достоверно выше, чем в Центральном федеральном округе в целом ($p \leq 0.05$). Далее следует Тамбовская область с показателем 4.2 случая

на 100 000 жителей – незначительно отличающимся от окружного ($p > 0.05$). Достоверно ниже, чем по Центральному федеральному округу, но без достоверной разности между собой показатели Белгородской (1.5 на 100 000), Воронежской и Курской (1.8 на 100 000) областей.

Выводы

Общей тенденцией для Центрального федерального округа и регионов Черноземья за последние 5 лет является снижение заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией.

Значимое снижение заболеваемости сифилисом за 2014 – 2019 гг. выявлено в Курской области (с 26.8 до 11.7 на 100 000 населения), тревожная тенденция к ее росту в Воронежской области (с 11 до 13,3 на 100 000 в 2017 – 2019 гг.), наименьшие показатели заболеваемости на протяжении всего периода наблюдения – в Тамбовской (снижение с 10.6 до 3.4 на 100 000) и Белгородской (спад с 8.1 – 8.5 до 1.8 на 100 000) областях.

По заболеваемости гонококковой инфекцией наиболее неблагоприятной в Черноземье признана Липецкая область с показателями выше, чем по федеральному округу, за весь период наблюдения, повышением заболеваемости с 6.2 до 8.1 случая на 100 000 населения в 2018 г. и отсутствием достоверного ее спада в 2019 г.; настораживает положение дел в Тамбовской области, где после спада заболеваемости с 12.8 на 100 000 в 2014 г. до 2 на 100 000 в 2018 г. показатель в 2019 г. увеличился до 4.2 на 100 000 населения.

Наиболее значительное снижение заболеваемости гонококковой инфекцией произошло в Курской области (с 21.8 до 1.8 случая на 100 000 жителей), непрерывный и выраженный спад также отмечен в Белгородской (с 13.8 до 1.5 на 100 000) и Воронежской (с 8.4 до 1.8 на 100 000) областях.

Литература

1. Инфекционные заболевания у детей, представляющие исключительную эпидемическую опасность. / Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Бехтерева Н.В., Вильниц А.А. и др. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 – 136 с. [*Infectious diseases in children that pose an exceptional epidemic risk / Babachenko I. V., Skripchenko N. V., Bekhtereva N. V., Vilnits A. A., et al. - St. Petersburg: Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020- P.136 p. In Russian*]
2. Киясов И.А., Хузиханов Ф.В. Особенности системы эпидемиологического надзора за инфекциями, передаваемыми половым путем, на современном этапе развития здравоохранения. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. - № 2. – С. 49. [*Kiyasov I. A., Khuzikhanov F. V. Features*

of the system of epidemiological surveillance of sexually transmitted infections at the present stage of health care development. // *Modern problems of science and education*. - 2015. - No. 2. - P. 49 In Russian]

3. Сизов А.А., Шахбазов Р.Ф., Андреева Н.А. Медико-правовые аспекты сдерживания распространения инфекций, передаваемых половым путем. // *Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования: материалы Международной научно-практической конференции*. - Курск, 2019. - С. 202-210 [Sizov A. A., Shakhbazov R. F., Andreeva N. A. Medical and legal aspects of controlling the spread of sexually transmitted infections. // *Theoretical and applied problems of modern science and education: materials of the International Scientific and Practical Conference*. - Kursk- 2019. - P. 202-210. In Russian].

4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемых половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006-2016 годы. // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2018. - Т. 94. - № 1. - С. 27-37. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E. Dynamics of changes in the intensive indicators of the incidence of sexually transmitted infections in the assessment of the epidemiological process and the state of health of the population of the Russian Federation for 2006-2016. // *Bulletin of Dermatology and Venereology*. - 2018. - V. 94. - No. 1. - P. 27-37. In Russian]

5. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г. // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2017. - № 4. - С. 12-27. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. The results of the activities of medical organizations of the dermatovenerological profile, achieved in 2016 / *Bulletin of Dermatology and Venereology*. - 2017. - No. 4. - P. 12-27. In Russian]

6. Никонова С.М., Полозова Е.В., Караваева А.С., Чистяков Н.Д. Выявляемость заболеваний сифилисом при проведении профилактических медицинских осмотров. // *Медицина труда и промышленная экология*. - 2015. - № 9. - С. 104-105 [Nikonova S. M., Polozova E. V., Karavaeva A. S., Chistyakov N. D. Detectability of syphilis diseases during preventive medical examinations. // *Labor medicine and industrial ecology*. - 2015. - No. 9. - P. 104-105. In Russian].

7. Тимошилов В.И., Чуйкова В.С., Коландо В.В. Экспертная оценка латентности заболеваний, признаваемых социально значимыми для молодежи. // *Современные тенденции развития науки и технологий*. - 2016. - № 4-2. - С. 120-125. [Timoshilov V. I., Chuiikova V. S., Kolando V. V. Expert assessment of the latency of diseases recognized as socially significant for young people. // *Modern trends in the development of science and technology*. - 2016. - № 4-2. - P. 120-125 In Russian]

8. Тихонова Л.И., Сафарова Э.А., Салахов Э.Р. Масштаб распространения, определяющие факторы и последствия врожденного сифилиса в Российской Федерации: результаты оценки в пяти регионах. // *Вестник дерматологии и венерологии*.

zuu. - 2006. - №4. - С. 41-43. [Tikhonova L. I., Safarova E. A., Salakhov E. R. The scale of distribution, determining factors and consequences of congenital syphilis in the Russian Federation: the results of the assessment in five regions. // *Bulletin of Dermatology and Venereology*. - 2006. - No. 4. - P. 41-43. In Russian]

9. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2010. - №5. - С. 4-22. [Kubanova A. A. Analysis of the epidemiological situation and the dynamics of the incidence of sexually transmitted infections and dermatoses on the territory of the Russian Federation // *Bulletin of Dermatology and Venereology*. - 2010. - No. 5. - P. 4-22 In Russian]

10. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010-2014 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2015. - № 5. - С. 15-23. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. The incidence of syphilis in the Russian Federation in 2010-2014. - 2015. - No. 5. -P. 15-23. In Russian]

11. Социально значимые заболевания населения России в 2015 г. Статистические материалы. / Сост.: Г.А. Александрова и др. - Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2015. - С.71 [Socially significant diseases of the Russian population in 2015. Statistical materials. / Comp.: G. A. Alexandrova et al. - Moscow: TSNIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2015. -P. 71. In Russian]

12. Социально значимые заболевания населения России в 2019 г. Статистические материалы. / Сост.: Г.А. Александрова и др. - Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2019. - С.77 [Socially significant diseases of the Russian population in 2019 Statistical materials. / Comp.: G. A. Alexandrova et al. - Moscow: TSNIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2019. - P.77 In Russian]

13. Васильев С.В. Динамика заболеваемости ИППП в РФ и в г. Москве. // *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. - 2003. - № 12. - С. 156-159. [Vasiliev S. V. Dynamics of the incidence of STIs in the Russian Federation and in Moscow. // *Bulletin of the National Public Health Research Institute*. - 2003. - No. 12. - P. 156-159. In Russian]

14. Анализ заболеваемости населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем, за период с 1997 по 2008 г. / Иванова М.А., Виноградова С.А., Вартапетова Н.В., Малыгина Н.С., Залевская О.В. // *Социальные аспекты здоровья населения*. - 2009. - Т. 11. № 3. - С. 10. [Analysis of morbidity of the population of the Russian Federation infections, sexually transmitted diseases, for the period from 1997 to 2008 / Ivanov M. A., Vinogradova S. A., Vartapetova N. In., Malygina N. C., O. V. Zalevskaya // *Social aspects of population health*. - 2009. - Vol. 11. No. 3 - - P. 10. In Russian]

