

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 1, 2023 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

Верстка: **Никашин Н.Н.**, Москва

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)
Алексян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Нур-Султан, Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Брико Н.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
Бухтияров И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Вершинина М.Г., доцент, к.м.н. (Москва)
Волель Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Гажонова В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гильфанов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Гончаков Г.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Городниченко А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., академик РАН, 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)
Дежурный Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Жестовская С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Закарян Н.В., доцент, 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)
Иванов А.М., член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Илларионкин С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Казаков С.П., 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)
Киргизов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издаётся с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,
рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов
диссертационных работ на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

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@cgm.su
Web: www.kremlin-medicine.ru
Зав редакцией: А.П. Якушенкова.
Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой

Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с
точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

No 1, 2023

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

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

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

Layout: **Nikashin N.N.** (Moscow)

Костюк Г.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., доцент, д.м.н. (Москва)
Кузин А.А., доцент, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Кутепов Д.Е., доцент, д.м.н. (Москва)
Кушлинский Н.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Людско В.В., доцент, д.м.н. (Москва)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минаев В.И., д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., доцент, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Носов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Орлов О.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Походенько-Чудакова И.О., профессор, д.м.н. (Минск, Белоруссия)
Пурсанов М.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Русецкий Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Савлевич Е.Л., доцент, д.м.н. (Москва)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Свитич О.А., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Смуглевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Соколов Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Степина М.Б., д.м.н. (Москва)
Степанов А.А., 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)
Шатохина Е.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Юшук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушенкова А.П., д.м.н. (Москва)

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is a peer-reviewed medical journal
The journal has been published since 1993.
Published 4 time per year

The journal is included in the list of periodical scientific publications
recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian
Federation for the publication of key results of scientific work
for Candidate/Doctor of Science in Medicine degree

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Address: Marshala Timoshenko str., 19 - 1 A. Moscow, 121359, Russia
Tel.: +7(499) 140-29-54
Contact information: E-mail: km@cgm.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A. Yakushenkova
Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy

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.

CONTENTS

No 1, 2023

Original article

L.A. Akimochkina, A.M. Tsitsiasvili*, K.G. Gurevich,
A.M. Panin, E.I. Karamysheva

- 5** **CLINICAL ASSESSMENT
OF THE EFFECTIVENESS OF NUTRITIONAL
SUPPORT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD
IN PATIENTS AFTER ORAL SURGICAL
INTERVENTIONS**

L.A. Kazeko, V.A. Zakharova, Yu.D. Benesh

- 11** **THE ROLE OF STROMAL EXPRESSION
OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR
TISSUE INHIBITORS IN THE PATHOGENESIS
OF CHRONIC PERIODONTITIS**

N.A. Garankin, A.A. Fedorova, A.V. Zubarev

- 15** **SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE
EVALUATION OF 4-HEAD FEMORAL MUSCLE
STRUCTURE IN THE NORMAL STATE**

O.M. Medetskaya, I.O. Smirnova, Ya.S. Kabushka,
A.O. Zhelonkina

- 20** **THE CLINICAL SPECTRUM OF FRONTAL
FIBROSING ALOPECIA**

N.A. Kudryavtseva, S.A. Chorbinskaya, A.V. Devyatkin,
M.A. Samushiya, G.A. Baryshnikova,
S.A. Evdokimova, E.A. Kolpakov, E.V. Schepkina

- 25** **FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19
INFECTION IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL**

G.B. Machula, Yu.M. Lotsmanova, I.E. Bulankina,
M.S. Petrova

- 33** **EXPERIENCE IN THE USE OF MEDICAL GASES IN
THE RECOVERY OF PATIENTS
WITH POSTCOVID SYNDROME
IN A SANATORIUM**

M.Yu. Gridin, A.A. Blaginin

- 39** **THE RELATIONSHIP BETWEEN
DIFFERENTIATED FUNCTIONAL STATE
SELF-ASSESSMENT AND SUCCESS
IN FLIGHT TRAININGS OF CADETS
OF AVIATION SCHOOLS**

Review

S.M. kryzhanovskiy, M.A. Samushia, I.K. Iosava,
M.A. Berestovoy

- 43** **ADAPTOL EFFECTIVENESS IN THE THERAPY OF
ANXIETY-DEPRESSIVE SYNDROME IN PATIENTS
WITH SOMATIC PATHOLOGIES:
A SYSTEMATIC ANALYSIS**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1, 2023

Оригинальная статья

Л.А. Акимочкина, А.М. Цициашвили, К.Г. Гуревич,
А.М. Панин, Е.И. Карамышева

- 5** **КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ
НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

Л.А. Казеко, В.А. Захарова, Ю.Д. Бенеш

- 11** **РОЛЬ СТРОМАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ
МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ
ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА**

Н.А. Гаранкин, А.А. Фёдорова, А.В. Зубарев

- 15** **ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ
В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРЫ
ЧЕТЫРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ БЕДРА В НОРМЕ**

О.М. Медецкая, И.О. Смирнова, Я.С. Кабушка,
А.О. Желонкина

- 20** **КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР ФРОНТАЛЬНОЙ
ФИБРОЗИРУЮЩЕЙ АЛОПЕЦИИ**

Н.А. Кудрявцева, С.А. Чорбинская, А.В. Девяткин,
М.А. Самушия, Г.А. Барышникова,
С.А. Евдокимова, Е.А. Колпаков, Е.В. Щепкина

- 25** **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

Г.Б. Мачула, Ю.М. Лоцманова, И.Е. Буланкина,
М.С. Петрова

- 33** **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ
ГАЗОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ
В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ**

М.Ю. Гридин, А.А. Благинин

- 39** **ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
САМООЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ И УСПЕШНОСТИ ЛЕТНОЙ
ПОДГОТОВКИ КУРСАНТОВ
АВИАЦИОННОГО УЧИЛИЩА**

Обзорная статья

С.М. Крыжановский, М.А. Самушия, И.К. Иосава,
М.А. Берестовой

- 43** **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТОЛА В ТЕРАПИИ
ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА
У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1, 2023

Т.А. Коновалова, М.В. Козлова

- 51 КОМОРБИДНОСТЬ ПАТОЛОГИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

А.А. Фёдорова, Д.Е. Кутепов, К.В. Рыбинцева, М.Б. Базарова, И.Н. Пасечник, В.В. Бояринцев

- 57 РАБДОМИОЛИЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19**

Д.Э. Елисеев, Ж.Л. Холодова, Ю.Э. Доброхотова, Д.В. Овчаренко, Я.Г. Холодова

- 61 БЕЗОПАСНАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ**

Клинический случай

О.И. Боева, Д.А. Затеищikov, В.В. Латий

- 72 РЕДКАЯ ДВОЙНАЯ ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ МУТАЦИЯ У БОЛЬНОЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

А.В. Миронов, И.А. Редько, В.В. Бояринцев

- 79 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ТАЗА И НАЛИЧИЕМ КОЛОСТОМЫ**

А.М. Ефременков, Ю.Ю. Соколов, О.В. Королёва, А.М. Попов, И.В. Киргизов, М.Н. Шатохин

- 82 РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ПЛАСТИКА ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА МОЧЕТОЧНИКА У РЕБЕНКА. ПЕРВЫЙ ОПЫТ**

М.З. Иванова, О.Ю. Игнатова

- 86 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА НА ФОНЕ ДЕБЮТА САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА**

Разное

А.П. Якушенкова, Д.А. Тимашков, З.Э. Войцеховская, А.М. Шпикалов, К.С. Громов

- 89 ПРИМЕНЕНИЕ РОБОТИЗИРОВАННЫХ МАНИПУЛЯТОРОВ В МЕДИЦИНЕ. ОБЗОР ПАТЕНТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ**

CONTENTS

No 1, 2023

T.A. Konovalova, M.V. Kozlova

- 51 THE COMORBIDITY OF SALIVARY GLAND PATHOLOGY AND ACID-DEPENDENT DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT**

A.A. Fedorova, D.E. Kutepov, K.V. Rybintseva, M.B. Bazarova, I.N. Pasechnik, V.V. Boyarintsev

- 57 RHABDOMYOLYSIS ASSOCIATED WITH COVID-19**

D.E. Eliseev, Zh.L. Kholodova, Yu.E. Dobrokhotova, D.V. Ovcharenko, Ya.G. Kholodova

- 61 SAFE HYSTERECTOMY**

Clinical case

O.I. Boeva, D.A. Zateyshchikov, V.V. Latiy

- 72 RARE DOUBLE HETEROZYGOUS MUTATION IN A PATIENT WITH SEVERE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

A.V. Mironov, I.A. Redko, V.V. Boyarintsev

- 79 MANAGEMENT OF A PATIENT WITH COMBINED PELVIC INJURY AND COLOSTOMY**

A.M. Efremenkov, Ju.Ju. Sokolov, O.V. Koroleva, A.M. Popov, I.V. Kirgizov, M.N. Shatohin

- 82 ROBOT-ASSISTED PLASTY OF THE PELVIC-URETRAL SEGMENT OF THE URETER IN A CHILD. THE FIRST EXPERIENCE**

M.Z. Ivanova, O.Yu. Ignatova

- 86 A CLINICAL CASE OF CENTRAL DIABETES INSIPIDUS DECOMPENSATION UNDER THE ONSET OF DIABETES MELLITUS TYPE 2**

Miscellaneous

A.P. Yakushenkova, D.A. Timashkov, Z.E. Voytsekhovskaya, A.M. Shpikalov, K.S. Gromov

- 89 ROBOTIC MANIPULATORS IN MEDICINE. REVIEW OF PATENT DOCUMENTATION**

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 Почты России ПМ769

ISSN 1818-460X



Подписано в печать 24 февраля 2023 г.
Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 11,3. Усл.-печ. листов 11,5. Тир. 1000.
Зак. 23-Z-0535.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Медиаколор»

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Л.А. Акимочкина, А.М. Цициашвили*, К.Г. Гуревич, А.М. Панин, Е.И. Карамышева
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва

CLINICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF NUTRITIONAL SUPPORT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS AFTER ORAL SURGICAL INTERVENTIONS

L.A. Akimochkina, A.M. Tsitsiashvili*, K.G. Gurevich, A.M. Panin, E.I. Karamysheva
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

*E-mail: amc777@yandex.ru

Аннотация

Хирургические операции в полости рта сопряжены с развитием в послеоперационном периоде коллатерального отека, контрактуры жевательных мышц и выраженного болевого синдрома, что способствует возникновению затруднений при приеме пищи и, соответственно, приводит к недостаточному поступлению питательных веществ в организм. Несмотря на большое число исследований по вопросам реабилитации пациентов после операций в полости рта, ранее не был рассмотрен вопрос о возможности применения нутритивной поддержки для коррекции возникающей недостаточности энергетической ценности рациона и баланса питательных веществ в раннем послеоперационном периоде у пациентов, проходящих стоматологическое хирургическое лечение в амбулаторных условиях. В данном исследовании описан алгоритм послеоперационного ведения пациентов с использованием нутритивной поддержки в сипинговой форме у пациентов после удаления ретинированных или полуретинированных третьих моляров. Эффективность предложенного метода определяли на основании анкет питания, клинических данных и шкалы оценки стоматологического качества жизни. Предложенная схема позволила снизить интенсивность послеоперационной боли, уменьшить выраженность послеоперационной контрактуры жевательных мышц и коллатерального отека и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: удаление третьего моляра, нутритивная поддержка, сипинговое питание.

Abstract

Surgical interventions in the oral cavity are associated with postoperative collateral edema, masticatory muscle contracture and severe pain syndrome which cause problems in eating and, accordingly, lead to insufficient intake of nutrients. Despite of a large number of researches on rehabilitation of patients after oral surgeries, the nutritional support to correct lack of energy in the diet and nutritional imbalance at the early postoperative period after outpatient dental surgical treatment has not been previously studied. The present study describes an algorithm for postoperative management of patients including nutritional support with sip feeding after the extraction of impacted or semi-impacted third molars. The effectiveness of the developed algorithm was assessed with nutrition questionnaires, clinical findings and scales for assessing the dental quality of life. The proposed algorithm reduces intensity of postoperative pain, severity of postoperative contracture of the masticatory muscles and collateral edema and thus, improves the quality of life of patients.

Key words: removal of third molar, nutritional support, sip feeding.

Ссылка для цитирования: Акимочкина Л.А., Цициашвили А.М., Гуревич К.Г., Панин А.М., Карамышева Е.И. Клиническая оценка влияния нутритивной поддержки в периоперационном периоде у пациентов при хирургических стоматологических вмешательствах. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 5–10.

Введение

На сегодняшний день благодаря разработке новых минимально инвазивных методик операций, современному инструментарию и современным схемам медикаментозной и немедикаментозной поддержки в послеоперационном периоде стало возможным проводить многие оперативные вмешательства в полости рта в амбулаторных условиях [1, 2]. Однако вследствие анатомо-топографических и функциональных особенностей полости рта стоматологические хирургические вмешательства могут оказывать негативное влияние на жевание, глотание, фонацию, эстетику, а также вызывать выражен-

ный дискомфорт у пациента. В связи с этим внедрение новых методик для оптимизации послеоперационного восстановления при хирургических стоматологических вмешательствах является актуальной задачей. В общей хирургической практике применяется концепция «ускоренного восстановления после хирургических вмешательств» (Enhanced Recovery After Surgery), включающая в себя различные методики, способствующие ускоренной реабилитации в периоперационном периоде [3]. С учетом вышесказанного можно предположить, что внедрение компонентов этой программы позволит сократить сроки восстановления пациентов после операций в полости рта

и повысить качество жизни в раннем послеоперационном периоде. Представляется возможным использовать нутритивную поддержку в наиболее физиологичной для применения форме сипинга для коррекции недостатка поступления основных нутриентов в раннем послеоперационном периоде из-за ограничений в естественном питании, а также применять инъекции глюкокортикоидных препаратов для снижения степени выраженности воспалительной реакции после операции [4–7].

Цель исследования – совершенствование периоперационного ведения пациентов при операциях в полости рта с использованием нутритивной поддержки в сипинговой форме.

Материалы и методы

Проведено исследование среди пациентов, которым планировалось удаление ретинированных и полуретинированных третьих моляров. Пациенты были разделены на четыре группы: у пациентов группы 1 ($n = 18$) использовали схему нутритивной поддержки лечебным питанием Нутриэн Стандарт (АО «Инфаприм», Россия) в сипинговой форме по две упаковки (200 мл) в сутки в течение пяти дней со дня операции, пациентам группы 2 ($n = 14$) проводили внутримышечные инъекции препарата группы глюкокортикоидов дексаметазон 4 мг двукратно в день операции и на первые сутки после операции, у пациентов группы 3 ($n = 17$) использовали сочетание инъекций глюкокортикоидов с нутритивной поддержкой, у пациентов контрольной группы 4 ($n = 16$) стандартные мероприятия в послеоперационном периоде ничем не дополняли. Исследование проводилось в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200-н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и было одобрено межвузовским комитетом по этике. Всеми пациентами перед включением в исследование было подписано добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 65 соматически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст – 25 ± 5 лет), проходивших обследование и лечение на базе отделения кафедры пропедевтики хирургической стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России с диагнозом: «ретинированный или полуретинированный третий моляр нижней челюсти» (МКБ-10: K01.0 ретинированный зуб). Удаление ретинированного или полуретинированного третьего моляра нижней челюсти проводили под инфильтрационной и проводниковой анестезией путем отслаивания слизисто-надкостничного лоскута и остеотомии компактной пластинки нижней челюсти и/или фрагментации удаляемого зуба с помощью физиодиспенсера и фрез с последующим удалением фрагментов с помощью люксаторов и элеваторов. Затем производили кюретаж лунки, мобилизацию слизисто-надкостничного лоскута и наложение сближающих швов, в устье лунки вводили йодоформную турунду. Рекомендации для пациентов после оперативного вмешательства были одинаковыми во всех группах и включали в себя противовоспалительную терапию нестероидным противовоспалительным препаратом Нимесил в дозировке 100 мг по одной дозе

один раз в день в течение трех дней, антибактериальную терапию препаратом пенициллинового ряда Амоксиклав в дозировке 625 мг по одной таблетке два раза в день в течение семи дней и антисептические ротовые ванночки с 0,05%-ным раствором хлоргексидина биглюконата три раза в день в течение 14 дней. Замену турунды проводили на третьи, пятые, седьмые сутки после операции. Снятие швов производили на седьмые сутки.

Оценку характера питания в периоперационном периоде проводили с использованием стандартного дневника питания, который пациенты заполняли за день до операции, в день операции, на первые, третьи, пятые, седьмые и 14-е сутки после операции. Расчет калорийности и нутриентного состава суточного рациона проводили, руководствуясь таблицами Института питания РАМН, а также составами готовых продуктов питания, указанных производителями. Клиническую оценку течения послеоперационного периода проводили на первые, третьи, пятые, седьмые и 14-е сутки после операции по следующим критериям: выраженность коллатерального отека (визуально от 0 до 2 баллов, где 0 баллов соответствовало отсутствию изменения конфигурации лица, 1 балл – умеренному и 2 – значительному изменению конфигурации в щечной области); выраженность воспалительной контрактуры жевательных мышц (по степени открывания рта в см); степень эпителизации лунки удаленного зуба на 14-е сутки (0 баллов при частичной эпителизации и 1 балл при полной эпителизации); интенсивность болевого синдрома (при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли, представляющей собой десятибалльную шкалу с оценкой отсутствия боли от 0 баллов до нестерпимой боли в 10 баллов); количество требующихся для купирования болевого синдрома таблеток нестероидного противовоспалительного средства нимесулид 100 мг; наличие послеоперационных осложнений воспалительного характера. При оценке качества жизни, связанного со здоровьем полости рта, в те же дни контроля использовали валидированную русскоязычную версию опросника для оценки стоматологического качества жизни The Oral Health Impact Profile-14 – OHIP-14 [8]. Данный опросник представляет собой обратную шкалу, в которой об ухудшении качества жизни свидетельствует увеличение суммы баллов.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием непараметрического критерия Крускаллы – Уоллиса с использованием пакета программ Statistica (StatSoft Inc, США).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что в группах 2 и 4, в которых пациентам не была назначена нутритивная поддержка, отмечалось уменьшение энергетической ценности рациона в период со дня операции до седьмых суток после оперативного вмешательства. При этом у пациентов, получавших нутритивную поддержку лечебным питанием Нутриэн Стандарт по предложенной схеме, отмечалось поддержание привычного суточного калоража. Наибольшее уменьшение калорийности рациона отмечено в контрольной группе и составило 679 ккал на первые сутки и 637 ккал на третьи сутки после операции в сравнении с данными, полученными в дооперационном периоде, что указывает на недостаток поступления питательных веществ в организм больных в раннем послеопе-

Таблица 1

Энергетическая ценность рациона в периоперационном периоде, ккал

Группа	До операции, p = 0.8244		День операции, p = 0.0004		Первые сутки, p = 0.0027		Третьи сутки, p = 0.0109		Пятые сутки, p = 0.7530		Седьмые сутки, p = 0.6722		14-е сутки, p = 0.7998	
	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили
1	1717	1489–2055	1395	1299–1598	1362	1235–1758	1551	1306–1945	1374	1239–1634	1486	1364–1793	1765	1511–2247
2	1642	1422–1986	1072	912–1324	1200	946–1385	1240	1069–1624	1324	1246–1640	1483	1259–1801	1571	1451–1970
3	1836	1502–2564	1456	1438–1812	1678	1314–1964	1683	1459–1947	1402	1302–1770	1563	1306–1756	1784	1439–2463
4	1692	1419–2133	1013	942–1321	1055	946–1331	1325	1111–1477	1331	1252–1602	1571	1426–1941	1723	1519–2316

Таблица 2

Содержание белкового компонента в рационе в периоперационном периоде, ккал

Группа	До операции, p = 0.4282		День операции, p = 0.0000		Первые сутки, p = 0.0909		Третьи сутки, p = 0.3306		Пятые сутки, p = 0.7006		Седьмые сутки, p = 0.1381		14-е сутки, p = 0.2755	
	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили
1	81	69–99	71	55–81	70	51–87	75	61–101	78	56–87	80	65–100	78	71–112
2	73	57–81	43	34–53	52	42–68	61	49–75	68	52–77	67	51–79	73	61–80
3	84	56–98	76	66–82	74	58–98	73	62–92	69	54–79	70	58–79	77	69–84
4	83	70–90	43	40–67	67	43–75	65	55–85	70	54–80	76	58–87	85	66–93

Таблица 3

Содержание жирового компонента в рационе в периоперационном периоде, ккал

Группа	До операции, p = 0.1357		День операции, p = 0.0002		Первые сутки, p = 0.0033		Третьи сутки, p = 0.0134		Пятые сутки, p = 0.7083		Седьмые сутки, p = 0.8079		14-е сутки, p = 0.5276	
	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили	Меди-ана	Квар-тили
1	85	67–112	56	44–74	52	43–68	66	50–83	62	49–86	67	48–82	73	52–102
2	59	49–74	34	31–44	41	38–55	44	36–70	50	46–65	57	48–67	63	49–73
3	72	64–112	58	48–82	60	50–76	74	56–92	57	47–87	63	48–72	78	50–107
4	67	59–86	36	29–52	42	33–51	51	39–66	57	44–72	67	51–87	73	54–92

рационном периоде. Схожие изменения отмечаются и в группе 2, где снижение калорийности рациона на первые и третьи сутки составило 570 и 442 ккал соответственно. В группе 1 снижение энергетической ценности суточного рациона на первые и третьи сутки после операции составило 323 и 365 ккал соответственно. А наилучшие результаты отмечены в группе 3, где калорийность рациона снизилась на 380 и 158 ккал на первые и третьи сутки после операции (табл. 1). Следует отметить, что в дальнейшем во всех группах происходило постепенное возвращение к исходным показателям энергетической ценности рациона к 14-м суткам после операции, что говорит о том, что включение нутритивной поддержки в сипинговой форме в послеоперационные рекомендации для пациентов на первые пять суток со дня операции не влияет на восстановление привычного рациона питания после отмены приема лечебного питания.

В группах 2 и 4, помимо снижения энергетической ценности рациона, отмечалось также резкое уменьшение содержания белкового компонента пищи в день операции (до 43 г в обеих группах), и дефицит белка сохранялся на первые (52 и 67 г соответственно) и третьи (61 и 65 г соответственно) сутки после операции

с постепенным увеличением содержания белка к 14-м суткам. При этом у пациентов первой и третьей групп, получавших нутритивную поддержку лечебным питанием Нутризи Стандарт, отмечалось незначительное уменьшение содержания белка в день операции (до 71 и 76 г соответственно), на первые сутки (70 и 74 г соответственно) и на третьи сутки после операции (75 и 73 г соответственно) (табл. 2).

Аналогичные изменения наблюдались и в отношении содержания жирового и углеводного компонентов пищи: в суточном рационе пациентов групп 2 и 4 – резкое снижение содержания жиров в день операции (34 и 36 г соответственно), на первые сутки (41 и 42 г соответственно) и на третьи сутки после операции (44 и 51 г соответственно) с медленным увеличением содержания этого макронутриента до 14-х суток, когда показатели вернулись к начальным значениям. В группах 1 и 3, в которых пациентам была назначена нутритивная поддержка в форме сипинга, наблюдалось незначительное уменьшение содержания жиров в суточном рационе в день операции (56 и 58 г соответственно) и на первые сутки после операции (52 и 60 г соответственно) (табл. 3).

Таблица 4

Содержание углеводного компонента в рационе в периоперационном периоде, ккал

Группа	До операции, p = 0.1957		День операции, p = 0.2789		Первые сутки, p = 0.0339		Третьи сутки, p = 0.0981		Пятые сутки, p = 0.4089		Седьмые сутки, p = 0.8828		14-е сутки, p = 0.7095	
	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль
1	166	146–186	148	126–202	157	119–192	151	133–190	154	112–176	179	138–199	186	159–216
2	197	145–223	141	92–189	162	90–181	175	100–195	188	141–202	191	135–224	201	143–241
3	204	176–238	156	140–195	199	148–234	183	148–221	176	137–207	197	147–204	212	184–243
4	165	131–1197	128	94–160	122	96–156	135	87–186	149	122–187	183	149–216	186	159–225

Таблица 5

Выраженность изменения конфигурации лица в послеоперационном периоде, балл

Группа	До операции, p = 1.0000		Первые сутки, p = 0.1145		Третьи сутки, p = 0.0034		Пятые сутки, p = 0.0031		Седьмые сутки, p = 0.3866		14-е сутки, p = 1.0000	
	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль
1	0.00	0,00	1.00	1.00–1.00	1.00	1.00–2.00	1.00	1.00–1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	1.50	1.00–2.00	2.00	1.00–2.00	1.00	1.00–1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	1.00	1.00–1.00	1.00	1.00–1.00	0.00	0.00–1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	1.00	1.00–1.00	2.00	2.00–2.00	1.00	1.00–1.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Таблица 6

Значение ширины открывания рта в послеоперационном периоде, см

Группа	До операции, p = 0.1583		Первые сутки, p = 0.3289		Третьи сутки, p = 0.1001		Пятые сутки, p = 0.0408		Седьмые сутки, p = 0.4842		14-е сутки, p = 0.1465	
	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль	Медиана	Квартиль
1	5.00	4.70–5.00	4.15	4.00–4.50	4.20	3.58–4.45	4.30	4.00–4.65	4.30	4.50–5.00	4.90	4.70–5.00
2	4.65	4.50–4.95	4.00	3.50–4.20	3.70	3.13–4.15	4.00	3.90–4.45	4.00	4.35–4.78	4.65	4.50–4.95
3	4.70	4.70–5.00	4.30	4.00–4.50	4.30	4.00–4.50	4.50	4.30–4.50	4.50	4.50–5.00	4.70	4.50–5.0
4	5.00	4.65–5.00	4.20	4.00–4.50	3.50	3.35–4.30	4.20	4.00–4.60	4.20	4.25–4.90	5.00	4.65–5.00

Изменение содержания углеводов в суточном рационе в день операции на 18–48 г отмечалось во всех исследуемых группах. В дальнейших контрольных точках снижение содержания углеводного компонента отмечено только в контрольной группе на первые (на 43 г), третьи (на 30 г) и пятые сутки (на 16 г) (табл. 4).

Результаты клинической оценки коллатерального отека щечной области показали возникновение отека на первые сутки после операции, с дальнейшим его увеличением к третьим суткам и последующим постепенным уменьшением до 0 баллов к 14-м суткам. Наибольшее значение в баллах изменения конфигурации лица на первые сутки отмечено в группе 2 (1.5 балла), во всех остальных группах на первые сутки медиана баллов составила 1 балл. На третьи сутки самые высокие показатели получены в группах 2 и 4 (2 балла), в то время как в группах 1 и 3 медиана составила 1 балл (табл. 5).

При этом уже на пятые сутки в группе 3, то есть у пациентов, которым назначали инъекции глюкокортикоидного препарата дексаметазон и была назначена нутритивная поддержка Нутриэн Стандарт, медиана оценки изменения конфигурации лица составила 0 баллов, что свидетельствует об отсутствии визуальных проявлений наличия коллатерального отека. Во всех остальных группах значение медианы этого показателя стало равно 0 к седьмым суткам послеоперационного периода. Наилучшие результаты по скорости уменьшения коллате-

рального отека выявлены у пациентов в группе 3, где на третьи и пятые сутки медиана выраженности изменения конфигурации лица составляла на 1 балл меньше, чем у пациентов контрольной группы.

Ограничение ширины открывания рта отмечено у пациентов во всех группах – максимально на третьи сутки послеоперационного периода с последующим постепенным восстановлением к 14-м суткам. При этом у пациентов всех трех исследуемых групп отмечено более плавное изменение параметра ширины открывания рта, в отличие от более значительного и резкого изменения этого показателя в контрольной группе. На первые сутки наибольшее ограничение ширины открывания рта отмечено в группах 1 и 4 – на 8,5 и 8 мм соответственно, а в группах 2 и 3 – на 6,5 и 4 мм соответственно. Наибольшая выраженность воспалительной контрактуры выявлена на третьи сутки во всех группах, а уменьшение ширины открывания рта – на 8, 9,5, 4 и 15 мм в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно. Таким образом, наилучшие показатели отмечены в группе 3, где максимальная разница изменения ширины открывания рта от исходных показателей составила 4 мм на первые и третьи сутки. Наихудшие показатели зафиксированы в контрольной группе, где максимальная разница изменения ширины открывания рта от исходных показателей составила 8 мм на первые сутки и 15 мм на третьи сутки. Возвращение к исходным показателям величины открывания рта во всех группах произошло к 14-м суткам (табл. 6).

Таблица 7

Эпителизация лунки на 14-е сутки

Группа	Количество пациентов, у которых произошла полная эпителизация лунки, %	
	Седьмые сутки	14-е сутки
1	0	89
2	0	79
3	0	76
4	0	75

Оценка скорости эпителизации лунки удаленного зуба показала, что у 75–79% пациентов групп 2, 3 и 4 произошла полная эпителизация лунки на 14-е сутки. Лучшие показатели отмечены в группе 1, где полная эпителизация лунки на 14-е сутки произошла у 89% пациентов (табл. 7).

По данным оценки визуально-аналоговой шкалы боли, пациенты всех групп отмечали наиболее выраженные болевые ощущения на первые сутки после удаления третьего моляра. Наибольшее медианное значение по ВАШ боли на первые сутки получено среди пациентов группы 1 и составило 4 балла, во второй группе медианное значение на первые сутки составило 3.5 балла, а в группах 3 и 4 – по 3 балла. На третьи сутки в группах 1, 2 и 4 медианное значение по ВАШ боли составило 3 балла, а в группе 3 уменьшилось до 2 баллов. На седьмые сутки только пациенты группы 1 не отмечали боли и дискомфорта в послеоперационной области. Во всех трех исследуемых группах отмечена более быстрая регрессия болевой чувствительности в послеоперационном периоде в сравнении с контрольной группой (табл. 8).

На первые сутки после операции для купирования болевого синдрома пациентам групп 1, 2 и 4 потребовался прием двух доз нестероидного противовоспалительного

средства (НПВС) нимесулид в дозировке 100 мг в сутки, а пациентам группы 3 в среднем требовался прием только одной дозы. На третьи сутки пациентам групп 1 и 4 требовался прием двух доз нимесулида 100 мг, а в группах 2 и 3 – одной дозы в сутки. На пятые сутки однократный прием НПВС потребовался только пациентам групп 2 и 4 (табл. 9). Также следует отметить, что трем пациентам из группы 3, а также одному пациенту группы 1 и одному пациенту группы 2 не требовался прием НПВС уже на третьи сутки после операции.

Таким образом, наиболее выраженный болевой синдром и большее количество требующихся для его купирования НПВС отмечены в контрольной группе, а наилучшие показатели в отношении показателей послеоперационной боли – в группе 3, где использовали комбинацию нутритивной поддержки в форме сипинга и внутримышечных инъекций глюкокортикоидов. Пациенты группы 3 отмечали на 1 балл менее выраженную боль в послеоперационной области на третьи и пятые сутки, а также им требовалось на один прием меньше обезболивающего препарата на третьи сутки и не требовался прием обезболивающего на пятые и последующие сутки после операции.

При оценке качества жизни пациентов с помощью опросника стоматологического качества жизни ОНПР-14 выявлено, что начальные показатели до операции во всех группах, кроме группы 2, были равны 14 баллам, что соответствует наилучшему возможному результату и соответственно самому высокому показателю качества жизни. В группе 2 медианный показатель качества жизни до операции составил 15.5 баллов. Наихудшие показатели качества жизни были выявлены на первые сутки после удаления третьего моляра. Самый высокий общий балл на первые сутки выявлен в группе 2 и составил 30 баллов, в группах 1 и 4 общий балл составил 23 и 24 балла соответственно, а наименьшее ухудшение

Таблица 8

Оценка болевой чувствительности по ВАШ, балл

Группа	До операции, р = 0.1013		Первые сутки, р = 0.1119		Третьи сутки, р = 0.0426		Пятые сутки, р = 0.4384		Седьмые сутки, р = 0.1709		14-е сутки, р = 0.4683	
	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили
1	0.00	0.00–0.00	4.00	2.00–5.00	3.00	3.00–4.00	2.00	1.00–2.00	0.00	0.00–1.00	0.00	0.00–0.00
2	0.00	0.00–0.00	3.50	2.25–4.00	3.00	2.00–3.00	1.00	1.00–2.00	0.50	0.00–1.00	0.00	0.00–0.00
3	0.00	0.00–0.00	3.00	2.00–3.00	2.00	2.00–3.00	1.00	1.00–2.00	1.00	0.00–1.00	0.00	0.00–0.00
4	0.00	0.00–0.00	3.00	2.00–3.50	3.00	2.75–4.50	2.00	1.00–2.00	1.00	0.75–2.00	0.00	0.00–0.00

Таблица 9

Количество таблеток нимесулида 100 мг, требующихся для купирования болевого синдрома в сутки, шт.

Группа	День операции, р = 0.5767		Первые сутки, р = 0.4765		Третьи сутки, р = 0.0446		Пятые сутки, р = 0.0091		Седьмые сутки, р = 0.5665		14-е сутки, р = 1.0000	
	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили
1	1.00	1.00–1.00	2.00	1.00–2.00	2.00	1.00–2.00	0.00	0.00–1.00	0.00	0.00–0.00	0.00	0.00–0.00
2	1.00	1.00–2.00	2.00	1.00–2.00	1.00	1.00–2.00	1.00	0.00–1.00	0.00	0.00–0.00	0.00	0.00–0.00
3	1.00	1.00–1.00	1.00	1.00–2.00	1.00	1.00–1.00	0.00	0.00–0.25	0.00	0.00–0.00	0.00	0.00–0.00
4	1.00	1.00–1.25	2.00	1.00–2.00	2.00	1.00–2.00	1.00	0.00–1.00	0.00	0.00–0.00	0.00	0.00–0.00

Оценка стоматологического качества жизни по шкале опросника OHIP-14, балл

Группа	До операции, p = 0.2251		Первые сутки, p = 0.0000		Третьи сутки, p = 0.5614		Пятые сутки, p = 0.2117		Седьмые сутки, p = 0.3271		14-е сутки, p = 0.8657	
	Меди-ана	Квартили	Меди-ана	Квартили	Меди-ана	Квартили	Меди-ана	Квартили	Меди-ана	Квартили	Меди-ана	Квартили
1	14.00	14.00–16.00	23.00	19.00–25.00	21.00	18.00–25.00	18.00	16.00–20.00	15.00	15.00–19.00	14.00	14.00–14.00
2	15.50	14.00–18.00	30.00	23.50–33.00	22.50	20.00–25.50	21.00	19.50–23.00	16.50	15.25–17.75	14.00	14.00–14.00
3	14.00	14.00–15.00	20.00	18.00–23.00	18.00	17.00–25.50	17.00	16.00–26.00	15.00	14.00–16.00	14.00	14.00–14.00
4	14.00	14.00–14.25	24.00	20.75–29.25	22.00	19.00–27.25	19.00	16.75–21.25	16.50	16.00–18.25	14.00	14.00–14.25

качества жизни на первые сутки отмечено в группе 3, где общий балл составил 20 баллов. На третьи сутки пациенты в группах 1, 2 и 4 оценивали качество жизни в 21–22 балла, а в группе 3 – на 18 баллов. На пятые и седьмые сутки происходило постепенное уменьшение баллов по шкале опросника качества жизни OHIP-14 с восстановлением максимально высокого качества жизни на 14-е сутки во всех группах (табл. 10).

Необходимо отметить, что самые высокие показатели по опроснику стоматологического качества жизни, соответствующие наихудшей оценке качества жизни пациентов после операции удаления третьего моляра нижней челюсти, были отмечены на первые сутки после операции с дальнейшим постепенным улучшением этого показателя, что также коррелирует с результатами оценки степени выраженности болевого синдрома и описанными данными клинической оценки. Наилучшие показатели по шкале опросника качества жизни отмечены в группе 3, где на первые сутки после удаления общий балл по опроснику был на 4 балла меньше, чем у пациентов контрольной группы, и на 10 баллов меньше, чем у пациентов группы 2.

Согласно результатам исследования, у больных группы 3 отмечалось наиболее благоприятное течение послеоперационного периода по всем исследуемым показателям. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с использованием нутритивной поддержки и инъекций глюкокортикоидов, у пациентов не наблюдалось.

Заключение

Все исследуемые пациенты испытывали выраженный дискомфорт в послеоперационной области и затруднения при приеме пищи, в связи с чем возникал недостаток поступления питательных веществ в организм больных в первые три – пять суток после проведения операции в полости рта. Внедрение в клиническую практику алгоритма применения нутритивной поддержки в сипинговой форме лечебным питанием Нутриэн Стандарт в сочетании с внутримышечными инъекциями глюкокортикоидного препарата дексаметазон улучшает течение периоперационного периода вследствие снижения интенсивности послеоперационной боли, уменьшения выраженности послеоперационной контрактуры жевательных мышц и коллатерального отека и способствует повышению качества жизни пациентов, перенесших операции по удалению ретинированных или полуретинированных третьих моляров нижней челюсти.

Литература

1. Афанасьев Е.В. и др. Проблемы питания и уход за больными с ранениями и травмами лица и челюстей // Достижения естественных и технических наук в XXI веке: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Белгород. – 2017. – С. 64–68. [Afanasyev E.V. et al. Problems of nutrition and care of patients with wounds and injuries of the face and jaws // Dostizheniya estestvennykh i tehnikeskikh nauk v XXI veke: sbornik nauchnykh trudov po materialam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. – Belgorod. – 2017. – P. 64–68. In Russian].
2. Giridhar V.U. Role of nutrition in oral and maxillofacial surgery patients // Nat J Maxillofac Surg. – 2016. – V. 7. – P. 3–9.
3. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Guidelines, 2022. URL: <https://erassociety.org/guidelines/>.
4. Martínez-Ortega A.J. et al. Perioperative nutritional support: a review of current literature // Nutrients. – 2022. – V. 14 (8). – P. 1601.
5. Анисимова Л.А. Эффективность раннего энтерального питания у больных с травматическими повреждениями и воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Инновации в стоматологии. – 2014. – Т. 3. – № 5. – С. 59–64. [Anisimova L.A. The effectiveness of early enteral nutrition in patients with traumatic injuries and inflammatory diseases of the maxillofacial region // Innovatsii v stomatologii (Innovations in dentistry). 2014. – V. 3. – № 5. – P. 59–64. In Russian].
6. Weimann A. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery // Clin Nutr. – 2021. – V. 40. – № 7. – P. 4745–4761.
7. Nehme W. et al. Piezo-surgery technique and intramuscular dexamethasone injection to reduce postoperative pain after impacted mandibular third molar surgery: a randomized clinical trial // BMC Oral Health. – 2021. – V. 21. – № 1. – P. 393.
8. Барер Г.М. и др. Валидация русскоязычной версии опросника OHIP у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести // Стоматология. – 2007. – № 5. – С. 27–30. [Barer G.M. et al. Validation of oral health impact profile (OHIP) quality of life questionnaire in Russian patients with evidence of chronic generalized periodontitis // Stomatologiya (Dentistry). – 2007. – № 5. – P. 27–30. In Russian].

РОЛЬ СТРОМАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Л.А. Казеко^{1*}, В.А. Захарова², Ю.Д. Бенеш¹

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», пос. Лесной Минского р-на, Республика Беларусь

THE ROLE OF STROMAL EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PERIODONTITIS

L.A. Kazeko^{1*}, V.A. Zakharova², Yu.D. Benesh¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus

* E-mail: 1kaf.terstom@gmail.com

Аннотация

Введение. Пародонтит представляет собой не просто бактериальную инфекцию, а воспалительное заболевание, инициируемое иммунным ответом, развивающимся у восприимчивых организмов, на микробную биопленку. **Цель** – установить взаимосвязь параметров стромальной экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMPs) в биопсийном материале десен пациентов с хроническим пародонтитом. **Материалы и методы.** Исследован биопсийный материал десен 47 пациентов с хроническим пародонтитом (grade B), окрашенный с использованием моноклональных антител к MMP (-1, -2, -8, -9, -13, -14) и TIMP (-1, -2). Морфометрический и статистический анализы выполнены с использованием AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica 10.0, $p < 0.01$. **Результаты.** В зависимости от роли в патогенезе хронического пародонтита исследованные MMPs можно расположить следующим образом: MMP-8, MMP-9 и MMP-13, уровни которых достаточно низкие и эффективно контролируются TIMP-1 и TIMP-2; MMP-1 и MMP-2, их экспрессия превышает таковую вышеперечисленных MMPs и TIMP-1, но относительно эффективно регулируется TIMP-2; MMP-14, экспрессия которой сохраняется на более высоких уровнях по сравнению как с другими MMPs, так и изученными TIMPs. **Заключение.** Полученные результаты отражают некоторые аспекты патогенеза пародонтита и могут с позиции взаимодействия MMPs и их ингибиторов объяснить прогрессирующую потерю альвеолярной кости и деструкцию пародонтальных тканей.

Ключевые слова: пародонтит, иммуногистохимия, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, экспрессия.

Abstract

Introduction. Periodontitis is not just bacterial infection, but it is an inflammatory disease which is triggered by the immune response to microbial biofilm developing in susceptible hosts. **Purpose.** To find out interaction of parameters of stromal expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs) in the gingival biopsy material of patients with chronic periodontitis. **Materials and methods.** Gingival biopsies taken from 47 patients with chronic periodontitis (grade B) and stained with monoclonal antibodies to MMP(-1, -2, -8, -9, -13, -14) and TIMP (-1, -2) were studied. Morphometric and statistical analyses were performed using AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica 10.0, $p < 0.01$. **Results.** MMPs, studied by us, can be arranged as follows depending on their role in the pathogenesis of chronic periodontitis: MMP8, MMP9 and MMP13 which have quite low levels and are effectively controlled by TIMP1 and TIMP2; MMP1 and MMP2 which expression exceeds that of the above-mentioned MMPs and TIMP1, but is rather effectively regulated by TIMP2; and MMP14 which expression is preserved at higher levels, if to compare to both other MMPs and studied TIMPs. **Conclusion.** Results obtained by us reflect some of the aspects of periodontitis pathogenesis and can explain the progressive loss of alveolar bone and destruction of periodontal tissues from the point of view of interaction between MMPs and their inhibitors.

Key words: periodontitis, immunohistochemistry, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, expression.

Ссылка для цитирования: Казеко Л.А., Захарова В.А., Бенеш Ю.Д. Роль стромальной экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе хронического пародонтита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 11–14.

Введение

Хронический пародонтит – это инфекционное заболевание, характеризующееся воспалением десны и потерей опорных тканей пародонта. Научные исследования свидетельствуют, что пародонтит представляет собой не просто бактериаль-

ную инфекцию, а воспалительное заболевание, инициируемое иммунным ответом, развивающимся у восприимчивых организмов, на микробную биопленку [1]. Высвобождение и проникновение бактериальных продуктов в ткани пародонта активирует иммунновоспалительные реакции организма и по-

следующую секрецию цитокинов, эйкозаноидов и матриксных металлопротеиназ (MMPs) [2], что приводит к разрушению внеклеточного матрикса пародонта [3].

MMPs экспрессируются воспалительными клетками (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками) и резидентными клетками (фибробластами, эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками). Исторически MMPs разделены на несколько подгрупп: коллагеназы (MMP-1, -8 и -13), желатиназы (MMP-2 и -9), стромелизины (MMP-3, -10 и -11) и ассоциированные с мембранами MMPs [4].

Деградация коллагена I типа является ключевым моментом в потере прикрепления пародонта. Предыдущие исследования показали, что хронический пародонтит сопровождается разрушением коллагеновых волокон с участием так называемых интерстициальных коллагеназ, к которым относятся MMP-1, MMP-8 и MMP-13 [5, 6].

Фундаментальные исследования позволили получить представление о роли MMPs в процессах ремоделирования костной ткани, что, в свою очередь, применимо и в отношении резорбции альвеолярной кости при пародонтите [7].

Остеокласты экспрессируют несколько MMPs, которые вместе с периостеобластными клетками и MMPs, полученными из остеобластов, наряду с катепсином К способствуют резорбции кости [7]. При остеокластической резорбции кости катепсин К рассматривается как основная протеиназа для деградации деминерализованного под действием остеокластов матрикса, главным образом из-за его способности расщеплять тройную спираль нативного коллагена в нескольких местах, что является уникальной особенностью коллагеназ млекопитающих [7, 8]. MMPs играют важную роль в резорбции кости, имеют решающее значение для обеспечения доступа остеокластов к месту резорбции, поскольку их ингибирование предотвращает миграцию клеток [7, 9], особенно MMP-14, -13, -9 [7, 10].

MMP-14, располагаясь на гофрированной границе остеокластов, контролирует возможность прикрепления остеокластов к кости и, соответственно, возможность их отслоения [7, 11].

MMP-13, находясь в лакунах резорбции, необходима для расщепления оставшихся вне действия остеокластов фрагментов коллагена [12]. Литературные данные свидетельствуют о повышенной экспрессии MMP-13 в воспаленной ткани десны и повышенном ее уровне в десневой жидкости у пациентов с пародонтитом [13, 14].

MMPs могут также способствовать остеокластической резорбции кости, регулируя активность остеокластов, высвобождая цитокины и факторы роста из костного матрикса, например, TGF- β с помощью MMP-9 или RANKL с помощью MMP-14 [7].

Установлено, что количество желатиназ, увеличивающееся в разгар заболевания, снижается после лечения [15]. Избыточная экспрессия MMP-9 может быть маркером степени тяжести пародонтита. Исследования показали, что MMP-9 играет важную роль в росте и реконструкции альвеолярной кости [16].

TIMPs – это специфические ингибиторы, связывающие MMPs в стехиометрическом соотношении 1 : 1. Идентифицировано четыре TIMP (TIMP-1, -2, -3 и -4). При патологических состояниях, связанных с несбалансированной активностью MMPs (воспаление, онкопатология), происходящее изменение уровней TIMP считается важным, поскольку они непосредственно регулируют активность MMPs. TIMP-1 может связываться с большинством MMPs и, как полагают, является одним из наиболее важных эндогенных ингибиторов. Однако при патологическом повышении экспрессии MMPs при пародонтите действия только TIMPs недостаточно [17].

Мембраносвязанная MMP-14 (MT-MMP1) не классифицируется как коллагеназа, однако играет физиологически важную роль в ремоделировании коллагена I типа. MMP-14 может активировать proMMP-2 в присутствии небольшого количества тканевого ингибитора металлопротеиназ-2. В присутствии более высоких уровней TIMP-2 активность MMP-14 ингибируется. Более того, прямое связывание TIMP-2 и MT1-MMP подтверждает, что TIMP-2 может действовать как высокоспецифичный ингибитор MMP-14 [18].

Дальнейшие исследования в этом направлении позволяют получить новые фундаментальные данные об особенностях патогенеза патологии.

Цель исследования – установить взаимосвязь параметров стромальной экспрессии MMPs и TIMPs в биопсийном материале десен пациентов с хроническим пародонтитом.

Материалы и методы

Клинические данные

Клинико-инструментальное обследование и лечение 47 пациентов с генерализованной формой хронического пародонтита (Grade B) и 15 условно здоровых пациентов (предимплантационные биопсии – группа контроля) выполнено на 1-й кафедре терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», с получением у каждого из пациентов информированного согласия. Объектом данного исследования явился биопсийный материал десен, взятый в процессе кюретажа пародонтальных карманов. Критериями включения в исследование явились клинико-рентгенологические признаки поражения периодонта и возраст пациентов 36–60 лет соответственно.

Иммуногистохимическое исследование

Отработка методик и иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание случаев с целью последующего анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнены с использованием первичных моноклональных антител к MMPs и TIMPs. В качестве визуализирующих систем использовали комплексы вторичных антител согласно спецификациям производителей, в качестве хромогена – диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль – ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный – исключение первичного антитела. Для каждого ИГХ-маркера отработан протокол окрашивания с подбором оптимального режима демаскировки антигена, разведения первичных антител MMP-1 (1 : 1000), MMP-2 (1 : 100), MMP-8 (1 : 1000), MMP-9 (1 : 1600), MMP-13 (1 : 250), MMP-14 (1 : 500), TIMP-1 (1 : 50), TIMP-2 (1 : 800), выбором визуализирующей системы, времени экспозиции хромогена. Срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином Майера, заключали в канадский бальзам. Дальнейшему анализу подвергались препараты с отсутствием ИГХ-реакции в негативном контроле.

Морфометрический анализ

Анализ цитоплазматической экспрессии MMPs и TIMPs включал выделение трех случайных непересекающихся полей зрения (цифровое увеличение $\times 20$) с последующим программным анализом ИГХ-окрашивания в стромальном компоненте десны в AperioImageScope v12.4.0.5043 и расчетом таких параметров экспрессии, как позитивность (Positivity) и доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью (Nsr + p). Результат программной оценки вышеуказанных показателей имел прямую взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Таблица

Параметры стромальной экспрессии MMPs и TIMP-1 в биопсийном материале десен пациентов с генерализованной формой хронического пародонтита (Grade B)

Маркеры, Me [IQR]	Positivity	Index MMPs/ TIMP-1 Index MMPs/TIMP-2	Nsr + p	Index MMPs/ TIMP-1 Index MMPs/TIMP-2
sMMP-1	58.0 [31.0; 70.0]	3.9 [2.2; 5.9] 4.4 [1.4; 6.6]	13.0 [1.0; 20.0]	4.0 [1.7; 8.8] 1.6 [0.6; 2.8]
sMMP-2	49.0 [34.0; 61.0]	3.8 [2.3; 6.5] 1.0 [0.6; 1.6]	21.0 [9.0; 32.0]	6.6 [3.4; 10.9] 0.7 [0.3; 1.3]
sMMP-8	2.0 [0.0; 4.0]	0.3 [0.1; 0.6] 0.4 [0.2; 1.1]	1.0 [0.0; 2.0]	0.6 [0.3; 1.7] 0.4 [0.1; 1.4]
sMMP-9	5.0 [2.0; 10.0]	0.3 [0.1; 0.6] 0.2 [0.1; 0.5]	2.0 [1.0; 6.0]	0.8 [0.2; 1.8] 0.2 [0.2; 0.5]
sMMP-13	3.0 [0; 42.0]	1.8 [0.3; 4.7] 0.7 [0.3; 1.4]	0.0 [0; 10.0]	2.1 [0.6; 6.8] 0.8 [0.1; 1.6]
sMMP-14	58.0 [43.0; 74.0]	5.1 [3.2; 6.9] 1.4 [0.8; 2.0]	26.0 [19.0; 36.0]	8.5 [5.6; 14.9] 0.9 [0.5; 1.4]
sTIMP-1	13.0 [9.0; 20.0]	-	3.0 [2.0; 5.0]	-
sTIMP-2	43.0 [12.0; 60.0]	-	24.0 [7.0; 35.0]	-

Статистический анализ

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США) с вычислением медианы (Me) и интерквартильного (IQR) интервала. Сравнение независимых выборок трех и более групп осуществляли с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критерия Манна – Уитни (U-критерий). Уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферрони составил $p < 0.01$.

Результаты и обсуждение

Экспрессия всех изученных MMPs и TIMPs при медленно прогрессирующем характере течения пародонтита была выявлена как в эпителии, так и в строме десны с вариабельным окрашиванием клеток воспалительного инфильтрата, фибробластов и эндотелия. Параметры площади и интенсивности ИГХ-окрашивания (таблица, рисунок) были статистически значимо выше таковых в группе предимплантационных биопсий [19–23].

Стромальная экспрессия TIMP-1 в группе пациентов с генерализованной формой медленно прогрессирующего пародонтита варьировала от 3 до 38% с Me=13,0%. Дисперсионный анализ выявил две группы MMPs в зависимости от уровней их экспрессии по отношению к таковым TIMP-1 (рисунок).

Первую группу составили MMP-8, MMP-9 и MMP-13 со статистически значимо более низкими параметрами позитивности ($U_{MMP-8}=459.0$, $U_{MMP-9}=1546.0$, $U_{MMP-13}=6652.0$; $p < 0.0001$) и доли пикселей с высокой и умеренной интенсивностью ($U_{MMP-8}=1378.5$, $U_{MMP-13}=5578.5$; $p < 0.0001$) и сопоставимой долей пикселей с высокой и умеренной интенсивностью MMP-9 ($U_{MMP-9}=1341.5$; $p=0.19$), что соответствует литературным данным [24–26] о преимущественном ингибировании TIMP-1 именно MMP-7, -8, -9 и -12. Одновременно уровни экспрессии MMP-1, MMP-2 и MMP-14 как по параметру «позитивность» ($U_{MMP-1}=711.0$, $U_{MMP-2}=952.5$, $U_{MMP-14}=237.0$; $p < 0.0001$), так и по параметру «доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью» ($U_{MMP-1}=2605.5$, $U_{MMP-2}=2194.0$, $U_{MMP-14}=331.0$; $p < 0.01$) значимо превышали таковые TIMP-1.

Экспрессия TIMP-2 в строме десны в группе пациентов с хроническим пародонтитом значимо превышала таковую TIMP-1 ($U=2094.0$; $p < 0.0001$) и варьировала от 2 до 99% с Me=43%.

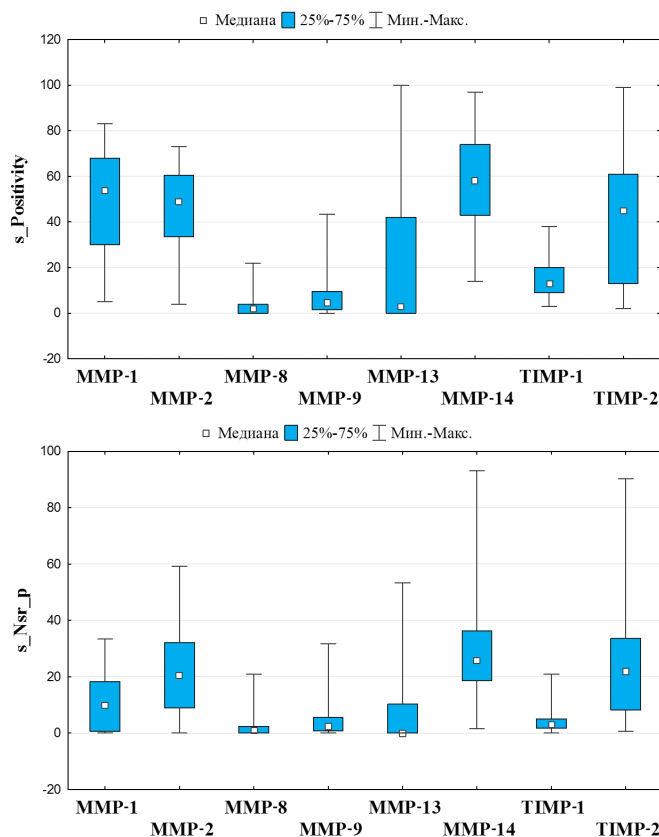


Рис. 1. Стромальная экспрессия MMPs и TIMPs в биопсийном материале десен у пациентов с генерализованной формой хронического пародонтита

Сравнительный анализ экспрессии MMPs показал, что параметры экспрессии TIMP-2, такие как позитивность и доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью, статистически значимо превышали параметры экспрессии MMP-8 ($U=121.0$ и $U=149.0$; $p < 0.0001$ соответственно), MMP-9 ($U=369.0$ и $U=435.0$; $p < 0.0001$ соответственно) и MMP-13 ($U=1926.0$ и $U=1087.0$; $p < 0.001$ соответственно), были сопоставимы с уровнями экспрессии MMP-1 ($U_{Positivity}=1191.0$; $p=0.07$) и MMP-2 ($U=2655.5$; $p=0.17$ и $U=2851.0$; $p=0.49$ соответственно) и ниже, чем MMP-14 ($U_{Positivity}=979.5$; $p=0.001$).

Заключение

Сравнительный анализ уровней экспрессии MMPs и TIMPs в группе пациентов с медленно прогрессирующим течением пародонтита показал, что на фоне воспаления в ответ на рост уровней экспрессии MMPs по сравнению с таковыми в группе контроля значимо повышается секреция их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2. При этом параметры экспрессии TIMP-1 до 6.5 раз превышают таковые MMP-8, MMP-9 и MMP-13, не оказывая значимого влияния на MMP-1, MMP-2 и MMP-14, параметры экспрессии которых до 8.5 раз превышают таковые TIMP-1. Изученные параметры экспрессии TIMP-2 у пациентов с хроническим пародонтитом в 3.3–8.0 раз выше по сравнению с TIMP-1, до 24 раз превышают таковые MMP-8, MMP-9, MMP-13, сопоставимы с MMP-1, MMP-2, но в 1.4 раза ниже по сравнению с MMP-14. Таким образом, TIMP-1 и TIMP-2 имеют общие (MMP-8, MMP-9, MMP-13) точки приложения с дополнительным ингибирующим действием TIMP-2 на MMP-1 и MMP-2. Одновременно ни один из изученных TIMPs не оказался способен эффективно подавлять экспрессию MMP-14, что с учетом механизма действия данной MMP может объяснить прогрессирующую резорбцию тканей пародонта.

Таким образом, при хроническом пародонтите экспрессия MMP-8, MMP-9 и MMP-13 достаточно низкая и эффективно контролируется TIMP-1 и TIMP-2; экспрессия MMP-1 и MMP-2 превышает таковую вышеназванных MMPs и TIMP-1, но относительно эффективно регулируется TIMP-2; экспрессия MMP-14 сохраняется на более высоких уровнях по сравнению как с другими MMPs, так и с изученными TIMPs. Полученные нами результаты отражают некоторые аспекты патогенеза пародонтита и могут объяснить прогрессирующую деструкцию пародонтальных тканей и потерю альвеолярной кости с позиции взаимодействия MMPs и их ингибиторов.

Литература

1. Taubman M.A. et al. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease // *J Periodontol.* – 2005. – V. 76. – № 11. – P. 2033–2041. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2033.
2. Salvi G.E. et al. Host response modulation in the management of periodontal diseases // *J Clin Periodontol.* – 2005. – V. 32. – № 6. – P. 108–129. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00785.x.
3. Ashley R.A. Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. SDD Clinical Research Team // *Ann N Y Acad Sci.* – 1999. – V. 878. – № 1. – P. 335–346. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07693.x.
4. Dahan M. et al. Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva // *J Clin Periodontol.* – 2001. – V. 28. – № 2. – P. 128–136. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028002128.x.
5. Ma J. et al. Direct evidence of collagenolysis in chronic periodontitis // *J Periodontal Res.* – 2003. – V. 38. – № 6. – P. 564–567. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.00689.x.
6. Jeffrey J.J. Interstitial collagenases // *Matrix metalloproteinases.* – 1998. – V. 15. – P. 15–42.
7. Hannas A.R. et al. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment // *Acta Odontologica Scandinavica.* – 2007. – V. 65. – № 1. – P. 1–13. doi: 10.1080/00016350600963640.
8. Garner P. et al. The collagenolytic activity of cathepsin K is unique among mammalian proteinases // *J Biol Chem.* – 1998. – V. 273. – № 48. – P. 32347–32352. doi: 10.1074/jbc.273.48.32347.
9. Blavier L. et al. Matrix metalloproteinases are obligatory for the migration of preosteoclasts to the developing marrow cavity of primitive long bones // *J Cell Sci.* – 1995. – V. 108. – № 12. – P. 3649–3659. doi: 10.1242/jcs.108.12.3649.
10. Engsig M.T. et al. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones // *J Cell Biol.* – 2000. – V. 151. – № 4. – P. 879–890. doi: 10.1083/jcb.151.4.879.
11. Sato T. et al. Identification of the membrane-type matrix metalloproteinase MT1-MMP in osteoclasts // *J Cell Sci.* – 1997. – V. 110. – № 5. – P. 589–596. doi: 10.1242/jcs.110.5.589.
12. Nakamura H. et al. Immunolocalization of matrix metalloproteinase-13 on bone surface under osteoclasts in rat tibia // *Bone.* – 2004. – V. 34. – № 1. – P. 48–56. doi: 10.1016/j.bone.2003.09.001.
13. Ilgenli T. et al. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-13 levels and molecular forms in various types of periodontal diseases // *Oral Dis.* – 2006. – V. 12. – № 6. – P. 573–579. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01244.x.
14. Uitto V.J. et al. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation // *Am J Pathol.* – 1998. – V. 152. – № 6. – P. 1489–1489.
15. Makela M. et al. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status // *J Dental Res.* – 1994. – V. 73. – № 8. – P. 1397–1406. doi: 10.1177/00220345940730080201.
16. Li X. et al. Quantitative evaluation of MMP-9 and TIMP-1 promoter methylation in chronic periodontitis // *DNA Cell Biol.* – 2018. – V. 37. – № 3. – P. 168–173. doi: 10.1089/dna.2017.3948.
17. Ingman T. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients // *J Clin Periodontol.* – 1996. – V. 23. – № 12. – P. 1127–1132. doi: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb01814.x.
18. Oyarzún A. et al. Involvement of MT1-MMP and TIMP-2 in human periodontal disease // *Oral Dis.* – 2010. – V. 16. – № 4. – P. 388–395. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01651.x.
19. Казеко Л.А. и др. Роль матриксной металлопротеиназы 1 в прогнозировании течения патологии пародонта // *Современная стоматология.* – 2020. – Т. 79. – № 2. – С. 83–88. [Kazeko L.A. et al. The role of matrix metalloproteinase 1 in predicting the course of periodontal pathology // *Sovremennaya stomatologiya (Modern dentistry).* – 2020. – V. 79. – № 2. – P. 83–88. In Russian].
20. Казеко Л.А. и др. Особенности экспрессии матриксной металлопротеиназы 7 при различном течении пародонтита // *Современная стоматология.* – 2019. – Т. 74. – № 1. – С. 60–64. [Kazeko L.A. et al. Features of expression of matrix metalloproteinase 7 at different periodontitis // *Sovremennaya stomatologiya (Modern dentistry).* – 2019. – V. 74. – № 1. – P. 60–64. In Russian].
21. Казеко Л.А. и др. Значение экспрессии матриксных металлопротеиназ в дифференциальной диагностике патологии пародонта // *Архив патологии.* – 2021. – Т. 83. – № 3. – С. 20–29. [Kazeko L.A. et al. The significance of the expression of matrix metalloproteinases in the differential diagnosis of periodontal diseases // *Arkhiv Patologii (Pathology Archive).* – 2021. – V. 83. – № 3. – P. 20–29. In Russian]. doi: 10.17116/patol20218303120.
22. Kazeko L.A. et al. Matrix metalloproteinase-14 and matrix metalloproteinase-13 are the potential markers of the chronic periodontitis // *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (Scientific Journal).* – 2018. – V. 2. – № 2. – P. 98–99. doi: 10.29256/v.02.02.2018.escbm86.
23. Kazeko L. et al. Features of matrix metalloproteinase-7, -8, -13, -14 expression in different types of periodontitis // *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (Scientific Journal).* – 2019. – V. 3. – № 1. – P. 51–52. doi: 10.29256/v.03.01.2019.escbm32.
24. Bourbouli D. et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion // *Semin Cancer Biol.* – 2010. – V. 20. – № 3. – P. 161–168. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002.
25. Hästbacka J. et al. Matrix metalloproteinases-8 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in burn patients. A prospective observational study // *PLoS One.* – 2015. – V. 10. – № 5. – P. e0125918. doi: 10.1371/journal.pone.0125918.
26. Mittal R. et al. Intricate functions of matrix metalloproteinases in physiological and pathological conditions // *J Cell Physiol.* – 2016. – V. 231. – № 12. – P. 2599–2621. doi: 10.1002/jcp.25430.

ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРЫ ЧЕТЫРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ БЕДРА В НОРМЕ

Н.А. Гаранкин^{1,2*}, А.А. Фёдорова^{1,2}, А.В. Зубарев^{1,2}

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

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

SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE EVALUATION OF 4-HEAD FEMORAL MUSCLE STRUCTURE IN THE NORMAL STATE

N.A. Garankin^{1,2*}, A.A. Fedorova^{1,2}, A.V. Zubarev^{1,2}

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

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

* E-mail: ngarankin2403@mail.ru

Аннотация

В последнее время методы эластографии сдвиговой волны все чаще используются в качестве диагностического инструмента, помогающего оценить жесткость мышц и дополнить информацию, полученную с помощью ультразвукового исследования в В-режиме у пациентов с различными нейромышечными заболеваниями. Понимание факторов, определяющих воспроизводимость и надежность измерений количественных показателей скорости сдвиговой волны в неизмененных мышцах, является залогом получения корректных результатов при оценке их патологических изменений. **Материалы и методы.** Нами были проанализированы данные средних значений скорости сдвиговой волны четырехглавой мышцы бедра у 82 добровольцев, полученные при помощи двух ультразвуковых аппаратов. Первая группа состояла из 40 лиц мужского (14 (35%)) и женского (26 (65%)) пола в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст – 25.0 лет). Вторая группа включала 42 исследуемых: лица мужского (19 (45.2%)) и женского (23 (54.8%)) пола в возрасте от 39 до 97 лет (средний возраст – 70.3 года). Проведена оценка следующих факторов, влияющих на значения жесткости мышечной ткани: возраст, пол, толщина мышечной ткани и подкожно-жировой клетчатки, индекс массы тела. **Результаты.** Среднее значение скорости сдвиговой волны на обоих аппаратах составило соответственно 2.38 и 2.48 м/с. Значения скорости сдвиговой волны на обоих ультразвуковых сканерах продемонстрировали достаточную степень однородности и ожидаемые корреляционные связи с полом, возрастом и толщиной мышечной ткани. В первой группе при измерении показателей скорости сдвиговой волны не выявлено значимой корреляции с возрастом, толщиной мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатки и индексом массы тела ($p > 0.05$). При проверке гипотезы о влиянии пола на показатели относительной жесткости мышечной ткани для первой группы значимой зависимости установлено не было ($p > 0.05$); также не выявлена статистически значимая связь между значениями скорости сдвиговой волны, полученными на разных аппаратах ($p > 0.05$). Во второй группе при измерении показателей скорости сдвиговой волны не выявлено значимой корреляции с толщиной подкожно-жировой клетчатки и индексом массы тела ($p > 0.05$). При проверке гипотезы о влиянии пола на значение скорости сдвиговой волны для второй группы значимая зависимость установлена только для значений, полученных на аппарате Canon Aplio i800 ($U = 126.0$; $p = 0.018$). Выявлена значимая умеренная прямая связь между возрастом и значениями скорости сдвиговой волны, полученными как на аппарате Siemens ACUSON s2000 ($r_p = 0.446$; $p = 0.031$), так и на аппарате Canon Aplio i800 ($r_p = 0.458$; $p = 0.002$) для исследуемых пациентов второй группы. **Заключение.** Предложенные методологические подходы к выполнению исследования и использование стандартизированных измерений позволяют рассматривать метод эластографии сдвиговой волны в качестве перспективного дополнительного метода диагностики широкого спектра заболеваний мышечной ткани.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование мышц, эластография сдвиговой волны, четырехглавая мышца бедра.

Abstract

Recently, shear wave elastography (SWE) techniques have been used more and more often as a diagnostic tool assessing muscle stiffness and adding information obtained by B-mode ultrasound in patients with various neuromuscular diseases. To understand factors which determine reproducibility and reliability of quantitative measurements of shear wave velocity in intact muscles is a key point for obtaining correct results when assessing their pathological changes. **Materials and methods.** The authors have analyzed findings on average values of shear wave velocity of the quadriceps femoris in 82 volunteers after their examination with two ultrasound devices. The first group consisted of 40 subjects: 14 males (35%) and 26 females (65%), aged 18–32 (average age 25.0 years). The second group included 42 subjects: 19 males (45.2%) and 23 females (54.8%), aged 39–97 (average age 70.3 years). The following parameters influencing muscle tissue stiffness were evaluated: age, gender, thickness of muscle tissue and subcutaneous fat, body mass index. **Results.** The average shear wave velocity in both devices was 2.38 m/s and 2.48 m/s, respectively. Shear wave velocities in both ultrasound scanners showed a reasonable degree of homogeneity and expected correlations with sex, age and muscle thickness. In the first group, the measured shear wave velocity did not show any significant correlation with age, muscle tissue thickness, subcutaneous fat and body mass index ($p > 0.05$). When testing the hypothesis on the impact of sex at relative stiffness of muscle tissue in the first group, no significant dependence was also found ($p > 0.05$); no statistically significant relationship between values of shear wave velocity obtained at different devices ($p > 0.05$) was found either. In the second group, the measured shear wave velocity did not show any significant correlation with the

thickness of subcutaneous fat and body mass index ($p > 0.05$). The authors also tested hypothesis on the impact of gender at values of shear wave velocity in the second group; a significant dependence was found only for values obtained at Canon Aplio i800 device ($U = 126.0$; $p = 0.018$). A significant moderate direct relationship was found between age and shear wave velocity values obtained both at Siemens ACUSON s2000 ($r_p = 0.446$; $p = 0.031$) and at Canon Aplio i800 ($r_p = 0.458$; $p = 0.002$) devices in the second group.

Conclusion. The proposed methodological approaches and standardized measurements applied in the study have demonstrated that shear wave elastography (SWE) is a promising additional option for diagnosing a wide range of muscular tissue diseases.

Key words: muscle ultrasound, shear wave elastography, quadriceps femoris.

Ссылка для цитирования: Гаранкин Н.А., Фёдорова А.А., Зубарев А.В. Эластография сдвиговой волны в оценке структуры четырехглавой мышцы бедра в норме. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 1: 15–19.

Методы визуализации играют важную роль в клиническом ведении пациентов с миопатией (нейромышечными, ревматическими, воспалительными и другими заболеваниями мышечной ткани), позволяя не только диагностировать наличие патологии, определять терапевтические подходы к лечению, но и контролировать прогрессирование заболевания при исследованиях в динамике [1]. Для оценки нейромышечной патологии на сегодняшний день доступны к использованию различные неинвазивные лучевые методы диагностики: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковой (УЗ) метод. УЗ-метод исследования представляется наиболее оптимальным для исследования мышц благодаря ряду достоинств: широкая доступность, мобильность аппаратуры, отсутствие противопоказаний, быстрота выполнения исследования и получения результатов, отсутствие лучевой нагрузки, возможность выполнения многократных исследований в динамике, в том числе и у постели больного [2]. В В-режиме возможно качественно оценить эхогенность и структуру мышц, измерить их толщину и объем.

Стремительное развитие ультразвуковой диагностики привело к появлению новых методик, одной из которых является эластография сдвиговой волны (ЭСВ), позволяющая оценить количественные показатели жесткости мышечной ткани по аналогии с эластометрией печени, что дает возможность объективизировать УЗ-метод, снизить его оператор-зависимость и повысить воспроизводимость получаемых данных [1]. Работы, посвященные применению метода ЭСВ в диагностике патологий костно-мышечной системы, на сегодняшний день достаточно широко представлены в литературе, однако характеризуются малым числом наблюдений, вариабельностью показателей жесткости, отсутствием стандартизированной методики измерений [3–6].

До сих пор не существует единой точки зрения относительно значений нормы показателей жесткости мышечной ткани по данным ЭСВ, что не дает возможности однозначно оценивать клиническую значимость этой методики при оценке изменений структуры мышц при различных патологиях.

Цель исследования – определить средние показатели жесткости мышечной ткани у добровольцев разных возрастных групп, полученные с помощью методик эластографии сдвиговой волны.

Материалы и методы

С целью изучения референсных показателей жесткости мышечной ткани нами было обследовано 89 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 97 лет (медиана – 39.5 лет) без патологии мышечной ткани в анамнезе. Данные семи добровольцев были исключены из статистической обработки в связи с указанием на употребление лекарственных средств на системном уровне, наличием заболеваний суставов, занятиями профессиональными видами спорта. Вошедшие в исследование 82 добровольца были разделены на две группы по возрастному критерию с целью оценки степени влияния возрастных изменений мышечной ткани на показатели ее жесткости. Первая группа состояла из 40 лиц

мужского (14 (35%)) и женского (26 (65%)) пола в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст – 25.0 лет). Вторая группа включала 42 исследуемых: лиц мужского (19 (45.2%)) и женского (23 (54.8%)) пола в возрасте от 39 до 97 лет (средний возраст – 70.3 лет). Были оценены факторы, влияющие на значения жесткости мышечной ткани: возраст, пол, толщина мышечной ткани и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) в зоне интереса, а также индекс массы тела (ИМТ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением технологии ЭСВ по стандартизированной методологии было проведено одним исследователем, имеющим опыт работы с ЭСВ более трех лет, на двух аппаратах экспертного класса: Siemens ACUSON s2000 (технология ARFI) и Canon Aplio i800 (технология 2D SWE). При выполнении УЗИ соблюдался ряд определенных условий: исследование проводили без предварительной физической нагрузки, до начала УЗИ добровольцу предлагали в течение пяти минут находиться в состоянии покоя в положении лежа на кушетке с расслабленными конечностями; в исследуемой конечности должны были отсутствовать движение и сгибание. В качестве объекта исследования использовали четырехглавую мышцу бедра, а именно прямую и промежуточную мышцы. При выборе исследуемой нижней конечности (правой/левой) принималось во внимание, левшой или правой является доброволец (100% вошедших в основную группу добровольцев были правшами).

Ультразвуковой линейный датчик устанавливали перпендикулярно поверхности бедренной кости, в проекции средней трети исследуемого бедра, на глубине, соответствующей середине толщи прямой мышцы бедра. Во избежание эффекта анизотропии, характерного для скелетных мышц, все измерения проводили при положении датчика, ориентированном продольно по отношению к мышечным волокнам. Сканирование проводили в продольном положении (рис. 1). Характеристики частоты сканирования, положение фокуса и TGC-слайдеров во время исследования не меняли.

После предварительной обзорной оценки структуры мышц в В-режиме для исключения наличия травматических изменений либо признаков атрофии мышечных волокон (таковых изменений у обследуемых выявлено не было) всем добровольцам последовательно измеряли толщину четырехглавой мышцы (суммационной толщины прямой и промежуточной мышц) и слоя ПЖК на обоих аппаратах (рис. 2).

После этого активировали режим ЭСВ и измеряли жесткость прямой мышцы, как наиболее поверхностно расположенной. ЭСВ на обоих аппаратах выполняли без оказания компрессии на мягкие ткани, без использования гелевой подушки. Область интереса (ROI) при выполнении ЭСВ устанавливали в толще мышечного брюшка прямой мышцы вдали от эпимизия, апоневротических и мышечно-сухожильных структур, а также сосудов (рис. 3). Глубина установки ROI различалась между пациентами из-за различия в телосложении и степени развития ПЖК, площадь ROI была одинакова для всех добровольцев. Фиксировали



Рис. 1. Положение датчика при продольном сканировании четырехглавой мышцы бедра и соответствующее УЗ-изображение: 1 – прямая мышца бедра; 2 – промежуточная мышца бедра

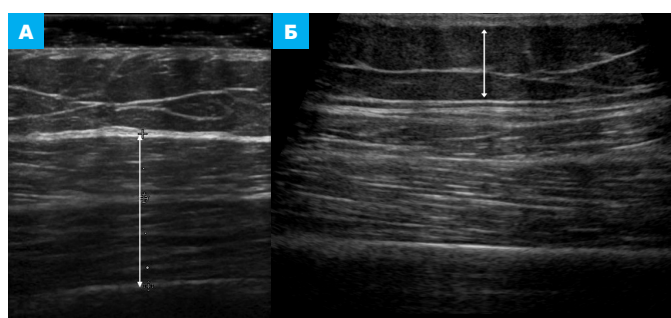


Рис. 2. Измерение толщины прямой и промежуточной мышцы (А) и толщины ПЖК (Б)

десять последовательных измерений жесткости в м/с на обоих аппаратах с вычислением среднего значения и последующей сравнительной оценкой показателей.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного пакета Statistica 13.5.0 (StatSoft, США). Для корреляционного анализа при распределении, отличном от нормального, рассчитывали критерий Спирмена (r_s). Корреляционная связь считалась слабой при $|r| < 0.3$, умеренной при $0.3 \leq |r| < 0.7$ и сильной при $|r| \geq 0.7$. При $r > 0$ корреляционная связь считалась прямой, а в случае $r < 0$ связь считалась обратной. Корреляционная связь считалась значимой при $p < 0.05$.

Результаты

При исследовании в В-режиме медианное значение толщины четырехглавой мышцы бедра среди всех добровольцев ($n = 82$) составило 22.6 мм (варьировала от 8.5 до 36.6 мм). Толщина ПЖК в области передней поверхности бедра варьировала от 3.2 до 30.0 мм (медианная толщина – 9.35 мм). Значение ИМТ

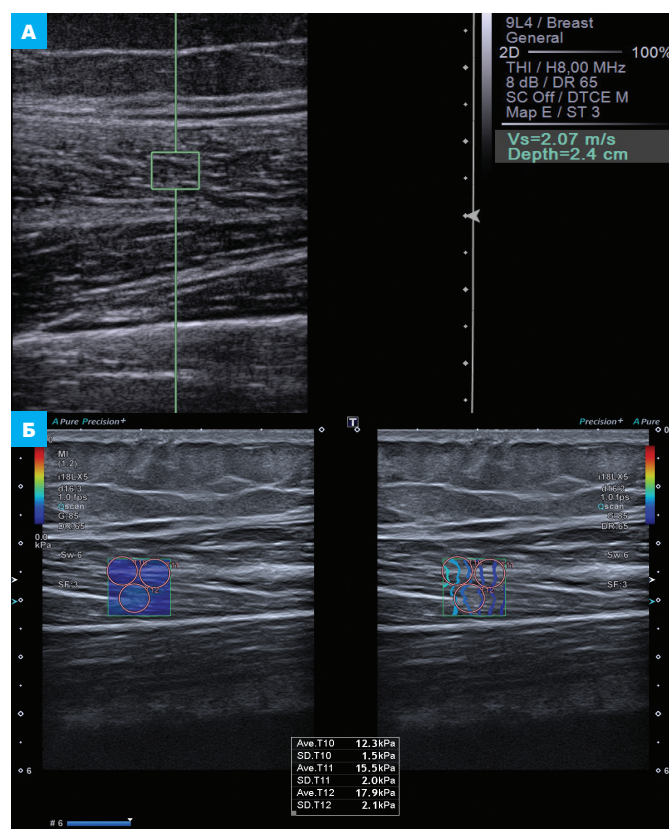


Рис. 3. Эластография сдвиговой волны. Установка ROI в проекции толщи прямой мышцы бедра на аппаратах Siemens ACUSON s2000 (А) и Canon Aplio i800 (Б)

Показатели среднего значения и медианы для измерений, выполненных у пациентов анализируемых групп

Выборочная совокупность ($n = 82$)	Толщина четырехглавой мышцы, мм	Толщина ПЖК, мм	ИМТ	Siemens ACUSON s2000, скорость сдвиговой волны, м/с	Canon Aplio i800, скорость сдвиговой волны, м/с
Основная группа ($n = 82$)	От 8.5 до 36.6 (медиана – 22.6)	От 3.2 до 30.0 (медиана – 9.35)	От 19.36 до 45.72 (медиана – 27.04)	От 1.23 до 3.83 (среднее значение – 2.38)	От 1.39 до 3.29 (среднее значение – 2.48)
Первая группа ($n = 40$)	От 12.5 до 36.6 (медиана – 24.4)	От 3.2 до 21.7 (среднее значение – 9.45)	От 20.31 до 34.53 (среднее значение – 25.69)	От 1.84 до 3.31 (среднее значение – 2.49)	От 1.88 до 3.29 (среднее значение – 2.58)
Вторая группа ($n = 42$)	От 8.5 до 31.7 (среднее значение – 20.8)	От 3.3 до 30.0 (медиана – 9.3)	От 19.36 до 45.72 (среднее значение – 29.75)	От 1.23 до 3.83 (среднее значение – 2.28)	От 1.39 до 3.26 (среднее значение – 2.38)

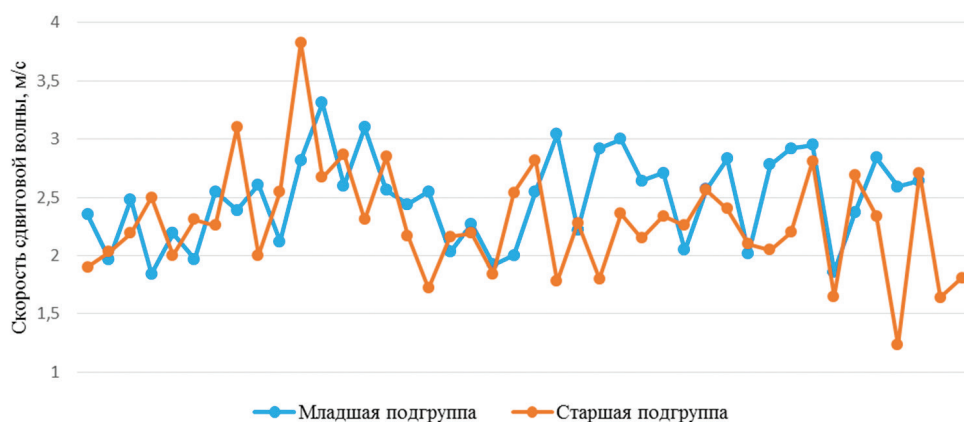


Рис. 4. Значения скорости сдвиговой волны у добровольцев основной группы (Siemens ACUSON s2000) (n = 82)

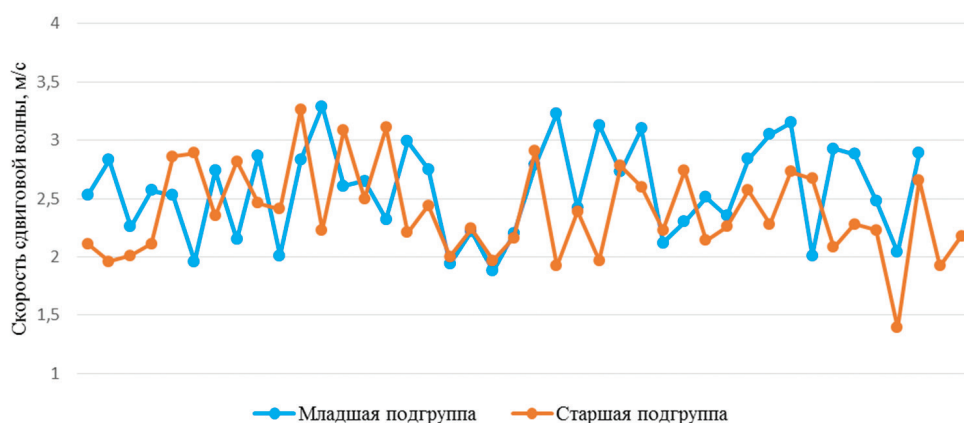


Рис. 5. Значения скорости сдвиговой волны у добровольцев основной группы (Canon Aplio i800) (n = 82)

варьировало от 19.36 до 45.72 (медианное значение – 27.04). Сводные данные по измеренным параметрам у добровольцев первой и второй групп представлены в таблице.

По данным ЭСВ, значение скорости сдвиговой волны, рассчитанное на аппарате Siemens ACUSON s2000, для всех исследуемых основной группы варьировало от 1.23 до 3.83 м/с (среднее значение – 2.38 м/с) (рис. 4); на аппарате Canon Aplio i800 – от 1.39 до 3.29 м/с (среднее значение – 2.48 м/с) (рис. 5). У мужчин значение скорости сдвиговой волны на аппарате Siemens ACUSON s2000 варьировало от 1.23 до 3.83 м/с; среднее значение составило 2.47 м/с (от 1.98 до 2.97 м/с); на аппарате Canon Aplio i800 – от 1.39 до 3.26 м/с; среднее значение – 2.53 м/с (от 2.07 до 2.97 м/с). У женщин значение скорости сдвиговой волны на аппарате Siemens ACUSON s2000 варьировало от 1.65 до 3.31 м/с; медианное значение – 2.28 м/с (от 1.90 до 2.66 м/с); на аппарате Canon Aplio i800 – от 1.88 до 3.29 м/с; медианное значение – 2.35 м/с (от 2.00 до 2.69 м/с).

Значение скорости сдвиговой волны на аппарате Siemens ACUSON s2000 у добровольцев первой группы варьировало от 1.84 до 3.31 м/с (среднее значение – 2.49 м/с), у добровольцев второй группы – от 1.23 до 3.83 м/с (среднее значение – 2.28 м/с).

Значение скорости сдвиговой волны на аппарате Canon Aplio i800 у добровольцев первой группы варьировало от 1.88 до 3.29 м/с (среднее значение – 2.58 м/с), у добровольцев второй группы – от 1.39 до 3.26 м/с (среднее значение – 2.38 м/с).

Корреляционный анализ измеренных значений скорости сдвиговой волны с толщиной мышцы в зоне интереса показал значимую слабую обратную связь для значений, полученных с использованием методики ЭСВ на аппарате Siemens ACUSON s2000 для всей основной группы ($r_s = -0.297$; $p = 0.018$), и отсут-

ствие значимой связи с толщиной четырехглавой мышцы на аппарате Canon Aplio i800 ($p > 0.05$). Было выявлено отсутствие значимой связи значений скорости сдвиговой волны с толщиной ПЖК и ИМТ на обоих ультразвуковых аппаратах для всех добровольцев основной группы ($p > 0.05$). При проверке гипотезы о влиянии пола на скорость сдвиговой волны у исследуемых основной группы значимая зависимость была установлена только для значений, полученных на аппарате Canon Aplio i800 ($U = 534.0$; $p = 0.009$).

В первой группе измеренные показатели скорости сдвиговой волны не показали значимой корреляции с возрастом, толщиной мышечной ткани, ПЖК и ИМТ ($p > 0.05$). При проверке гипотезы о влиянии пола на показатели относительной жесткости мышечной ткани для первой группы значимой зависимости установлено не было ($p > 0.05$); также не выявлена статистически значимая связь между значениями скорости сдвиговой волны, полученными на разных аппаратах с использованием соответствующей методики эластографии ($p > 0.05$).

Во второй группе измеренные показатели скорости сдвиговой волны не показали значимой корреляции с толщиной ПЖК и ИМТ ($p > 0.05$). При проверке гипотезы о влиянии пола на значение скорости сдвиговой волны для второй группы значимая зависимость установлена только для значений, полученных на аппарате Canon Aplio i800 ($U = 126.0$; $p = 0.018$). Выявлена значимая умеренная прямая связь между возрастом и значениями скорости сдвиговой волны, полученными как на аппарате Siemens ACUSON s2000 ($r_p = 0.446$; $p = 0.031$), так и на аппарате Canon Aplio i800 ($r_p = 0.458$; $p = 0.002$) для исследуемых второй группы. Во второй группе также не выявлена статистически значимая связь между значениями скорости сдвиговой волны, получен-

ными на разных аппаратах с использованием соответствующей методики ЭСВ ($p > 0.05$).

Обсуждение

Не вызывает сомнений, что при выполнении ЭСВ мышечной ткани следует придерживаться единого алгоритма исследования. Рядом исследователей предпринимались попытки представить рекомендации по стандартизации метода ЭСВ для получения оптимальных данных [7]. На вариабельность результатов жесткости скелетных мышц при выполнении ЭСВ могут влиять многие факторы: использование различных единиц измерения (м/с и кПа), глубины установки окна опроса [8], выбранные частотные характеристики датчиков, степень оказываемой компрессии на мягкие ткани. Имеются сообщения о том, что жесткость мышц бедра у левой и правой, а также жесткость мышц верхних и нижних конечностей может отличаться. В работе А.М. Alfuraih и соавт. (2017) было показано, что достоверность измерений жесткости оказалась выше для поверхностно расположенных мышц по сравнению с более глубоколежащими мышцами [7].

Стоит также отметить, что в диагностических системах различных фирм-производителей применяются различные технологии ЭСВ (например, ARFI, 2D SWE, транзитная эластография), некоторые из которых позволяют получать результат в различных единицах измерения – м/с и кПа, не являющихся идентичными, что также может влиять на вариабельность получаемых значений.

Указание на референсные значения жесткости мышечной ткани в норме в литературе представлены в единичных публикациях. Так, А.М. Alfuraih и соавт. (2017) исследовали 20 добровольцев, у которых определялась жесткость четырех различных мышц: латеральной широкой мышцы бедра (среднее значение жесткости – 1.76 м/с), двуглавой мышцы бедра (среднее значение жесткости – 1.54 м/с), двуглавой мышцы плеча (среднее значение жесткости – 1.76 м/с) и мышцы, отводящей мизинец (среднее значение жесткости – 2.55 м/с). Исследования проводили на аппарате LOGIQ E9 при помощи линейного датчика с частотой от 9 до 5 МГц. Значения жесткости различались между всеми мышцами ($p < 0.001$), за исключением латеральной широкой мышцы бедра и двуглавой мышцы плеча. Самая большая разница была между мышцей, отводящей мизинец, и двуглавой мышцей бедра [7].

По данным В.М. Делягина (2015), у детей вне зависимости от пола величина жесткости мышц при ЭСВ колеблется в пределах 1.74–1.78 м/с, у молодых мужчин – 2.79–2.82 м/с, у пожилых мужчин – 2.87–2.91 м/с, у женщин – 1.73–2.56 м/с. При нагрузке и максимальном сокращении мышцы величины ARFI возрастают до 6.57–7.53 м/с (количество обследованных лиц, диагностический прибор не указаны) [9].

А.А. Емельянцева и соавт. (2022) при исследовании 41 пациента контрольной группы пациентов без повреждения мышц (аппарат Logiq E9) представили медиану значений и межквартильный размах для скорости боковой волны $V = 2.03$ [1.72; 2.64] м/с [10].

В нашей работе был проведен статистический анализ показателей скорости сдвиговой волны мышечной ткани у здоровых лиц разных возрастно-половых групп на примере четырехглавой мышцы бедра с использованием методик ЭСВ. Получены количественные данные об относительной жесткости мышечной ткани. Выявлено, что на показатели скорости сдвиговой волны, измеренные с использованием методики ЭСВ на разных ультразвуковых аппаратах, не оказывают значимого влияния такие параметры, как толщина ПЖК и ИМТ. Значения скорости сдвиговой волны на обоих ультразвуковых сканерах у 82 добровольцев продемонстрировали достаточную степень однородности и ожидаемые значимые корреляционные связи с полом, возрастом и толщиной мышечной ткани. Относительная

однородность полученных значений скорости сдвиговой волны на обоих аппаратах косвенно подтверждает воспроизводимость результатов измерений.

Заключение

Достаточная степень диагностической ценности методик ЭСВ в оценке жесткости мышечной ткани у здоровых исследуемых при условии соблюдения корректной методологии выполнения исследования и использования стандартизированных измерений позволяет рассматривать ЭСВ в качестве перспективного дополнительного метода диагностики широкого спектра заболеваний мышечной ткани, в том числе при исследованиях в динамике на фоне лечения и реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Farrow M. et al. Novel muscle imaging in inflammatory rheumatic diseases – a focus on ultrasound shear wave elastography and quantitative MRI // *Front Med.* – 2020. – V. 7. – P. 434. doi: 10.3389/fmed.2020.00434.
2. Бояринцев В.В. и др. Рабдомиолиз. Междисциплинарный подход. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. [Boyarinsev V.V. et al. Rhabdomyolysis. Interdisciplinary approach. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. In Russian].
3. Lacourpaille L. et al. Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus // *Physiol Meas.* – 2012. – V. 33. – № 3. – P. 19–28. doi: 10.1088/0967-3334/33/3/N19.
4. Kot B.C.W. et al. Elastic modulus of muscle and tendon with shear wave ultrasound elastography: variations with different technical settings // *PLoS One.* – 2012. – V. 7. – № 8. – e44348. doi: 10.1371/journal.pone.0044348.
5. Lapole T. et al. Contracting biceps brachii elastic properties can be reliably characterized using supersonic shear imaging // *Eur J Appl Physiol.* – 2015. – V. 115. – № 3. – P. 497–505. doi: 10.1007/s00421-014-3037-0.
6. Dirrachs T. et al. Shear wave elastography (SWE) for the evaluation of patients with tendinopathies // *Acad Radiol.* – 2016. – V. 23. – № 10. – P. 1204–1213. doi: 10.1016/j.acra.2016.05.012.
7. Alfuraih A.M. et al. The effect of unit, depth, and probe load on the reliability of muscle shear wave elastography: variables affecting reliability of SWE // *J Clin Ultrasound.* – 2018. – V. 46. – № 2. – P. 108–115. doi: 10.1002/jcu.22534.
8. Ewertsen C. et al. Evaluation of healthy muscle tissue by strain and shear wave elastography – dependency on depth and ROI position in relation to underlying bone // *Ultrasonics.* – 2016. – V. 71. – P. 127–133. doi: 10.1016/j.ultras.2016.06.007.
9. Делягин В.М. Ультразвуковое исследование мышц в норме и при нейромышечной патологии // *SonoAce Ultrasound.* – 2015. – № 27. – С. 68. [Delyagin V.M. Ultrasound examination of muscles in normal and neuromuscular pathology // *SonoAce Ultrasound.* – 2015. – № 27. – P. 68. In Russian].
10. Емельянцева А.А. и др. Эластография сдвиговой волны в диагностике рабдомиолиза // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* – 2022. – Т. 41. – № 1. – С. 23–30. [Emelyantsev A.A. et al. Shear wave elastography in the diagnosis of rhabdomyolysis // *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* (Proceedings of the Russian Military Medical Academy). – 2022. – V. 41. – № 1. – P. 23–30. In Russian]. doi: 10.17816/rmmar104383.

КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР ФРОНТАЛЬНОЙ ФИБРОЗИРУЮЩЕЙ АЛОПЕЦИИ

О.М. Медецкая^{1,2*}, И.О. Смирнова^{1,2}, Я.С. Кабушка², А.О. Желонкина^{1,2}¹ ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург² СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург

THE CLINICAL SPECTRUM OF FRONTAL FIBROSING ALOPECIA

O.M. Medetskaya^{1,2*}, I.O. Smirnova^{1,2}, Ya.S. Kabushka², A.O. Zhelonkina^{1,2}¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia² Saint-Petersburg Dermatovenereologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia

*E-mail: drolgamed@rambler.ru

Аннотация

Введение. Клинические проявления фронтальной фиброзирующей алопеции разнообразны и включают, помимо рецессии лобной и височной линии роста волос, выпадение бровей, ресниц, волос в заушных и затылочных областях, на коже туловища и конечностей, в подмышечных и лобковых областях, визуализацию вен в области лба, появление невоспалительных папул кожи лица и красных точек. Иногда алопеция может сочетаться с высыпаниями красного плоского лишая на коже и слизистых оболочках. **Цель исследования** – оценка частоты и структуры поражения волос, слизистых оболочек, ногтей и высыпаний на коже у пациентов с фронтальной фиброзирующей алопецией. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением в СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» с 2013 по 2022 г. находились 28 пациентов (27 женщин и один мужчина) с фронтальной фиброзирующей алопецией. Диагноз устанавливали на основании клинической, трихоскопической и гистологической картины. Оценивали частоту и клинические проявления поражения волос, ногтей, слизистых оболочек и вовлечение кожных покровов при фронтальной фиброзирующей алопеции. **Результаты.** Анализ клинического спектра фронтальной фиброзирующей алопеции показал, что наиболее частыми признаками являются рецессия передней линии роста волос в виде диффузного (64%) и линейного (24%) паттерна, а также выпадение бровей в виде диффузного (37.5%) и частичного (33.3%) разрежения. Поражение vellus-волос области лица наблюдается в виде невоспалительных папул лица (40%), красных папул межбровья (25%) и красных папул области бровей (10%). Вовлечение в процесс волос, помимо волосистой части головы, наиболее часто обнаруживалось в области конечностей (53.8%), а также аксиллярных складок (50%), волосы области лба и ресниц поражались существенно реже (18.2 и 14.3% соответственно). Поражение ногтей встречалось в 23.5% случаев. Сочетание высыпаний на волосистой части головы с высыпаниями на коже, слизистых оболочках или их комбинированное поражение диагностировались с одинаковой частотой – 3.6%.

Заключение. У пациентов с фронтальной фиброзирующей алопецией можно обнаружить вовлечение в процесс, помимо волосистой части головы и волос в области бровей, волос иных локализаций, слизистых оболочек, ногтей и высыпания красного плоского лишая на коже туловища и конечностей.

Ключевые слова: фронтальная фиброзирующая алопеция, лишай плоский фолликулярный, вульвовагинально-гингивально-волосистой красной плоский лишай, вульвовагинально-гингивальный синдром, рубцовая алопеция.

Abstract

Introduction. Clinical manifestations of frontal fibrosing alopecia are diverse and, in addition to frontal and temporal hairline recession, it may include loss of eyebrows, eyelashes, hair behind-the-ear and in occipital areas as well as hair loss on the skin of the trunk and extremities and in axillary and pubic areas. One can also see forehead veins, non-inflamed papules and red dots on the facial skin. Sometimes alopecia can be accompanied with rash of lichen planus on the skin and on mucous membranes. **Purpose.** To evaluate frequency and structure of hair loss and lesions on the mucous membranes, on nails, and on the skin in patients with frontal fibrosing alopecia. **Materials and methods.** In 2013–2022, 28 patients with frontal fibrosing alopecia (27 women and 1 man) were examined by the authors. Frontal fibrosing alopecia was diagnosed using clinical, trichoscopy and histological findings. In patients with frontal fibrosing alopecia the following parameters were analyzed: frequency and clinical manifestations of lesions in the hair, on nails, on mucous layers and on the skin. **Results.** After analyzing the clinical spectrum of frontal fibrosing alopecia, the researchers found out that the most common signs of the disease are recession of anterior hairline in diffuse (64%) and linear (24%) forms, as well as loss of eyebrows in diffuse form (37.5%) or in the partial thinning hair form (33.3%). Damage of vellus hair on the face looks like non-inflamed papules (40%), red papules between the eyebrows (25%) and red papules in the eyebrow area (10%). Pathological processes in the hair may be found on the scalp and on the limbs (53.8%), in axillary regions (50%). Hair loss in the pubic area and in the eyelashes was noted much less often (18.2% and 14.3%, respectively). Nail damage was seen in 23.5% of cases. Hair loss on the scalp and on the skin, rash on the mucous membrane or their combined forms were diagnosed with the same frequency – 3.6%. **Conclusion.** Thus, in patients with frontal fibrosing alopecia one can see pathological processes not only in the hair on the scalp and eyebrow, but also on the hairy areas in other locations. These processes can also be seen on mucous membranes and on nails. It also may have a form of lichen planus rash on the skin.

Key words: frontal fibrosing alopecia, lichen planopilaris, vulvovaginal-gingival-pilar lichen planus, vulvovaginal-gingival syndrome, cicatricial alopecia.

Ссылка для цитирования: Медецкая О.М., Смирнова И.О., Кабушка Я.С., Желонкина А.О. Клинический спектр фронтальной фиброзирующей алопеции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 20–24.

Фронтальная фиброзирующая алопеция (ФФА) является относительно редким заболеванием из группы первичных рубцовых алопеций [1]. Ее считают одним из вариантов лишая плоского фолликулярного (ЛПФ) [2]. ФФА характеризуется неуклонным ростом числа случаев во всем мире [3, 4].

Заболевание, как правило, диагностируется у женщин на шестой-седьмой декаде жизни (57.4%), но может поражать и более молодых женщин, а изредка – мужчин и детей [5, 6]. Характерные клинические симптомы – рецессия лобной и височной линии роста волос, а также выпадение бровей [7] – являются основными диагностическими критериями ФФА [8]. В последние годы выделено несколько паттернов выпадения волос, однако данные об их частоте одиночны, а также описаны другие проявления заболевания, в том числе вовлечение заушных и затылочной областей, ресниц, волос на коже туловища и конечностей, аксиллярных и лобковых областей, визуализация вен в области лба, папулы и красные точки кожи лица [7]. Заболевание иногда может сочетаться с высыпаниями красного плоского лишая (КПЛ) на коже и слизистых оболочках [7]. Данные о клиническом спектре ФФА немногочисленны, и сведения о сочетании различных симптомов варьируют по представлениям разных авторов [7, 10] и требуют уточнения.

Материалы и методы

Под наблюдением в СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» с 2013 по 2022 г. находились 136 пациентов с ЛПФ. Из них ФФА была диагностирована у 28 (20,6%) пациентов – 27 женщин и одного мужчины. Диагноз ФФА устанавливался на основании диагностических критериев, которые были сформулированы и дополнены в 2017 и 2018 гг. [8, 9]. Возраст пациентов с ФФА варьировал от 41 до 76 лет, средний возраст женщин – 59 ± 12 лет, а возраст единственного мужчины, принявшего участие в исследовании – 41 год. На момент обращения длительность заболевания составляла от одного месяца до 16 лет, в среднем 4 ± 4 года. Подавляющее большинство женщин на момент обращения и на момент начала заболевания находились в менопаузе (табл. 1).

В исследовании оценивали клинические проявления ФФА – структура и частота различных симптомов заболевания, а также возрастные и половые особенности.

Результаты

По результатам исследования, рецессия роста волос в области лба наблюдалась у всех пациентов и в 19.2% случаев была единственным проявлением заболевания. Несколько реже поражалась височная, а наиболее редко – теменная область – 80.8 и 11.5% случаев соответственно. Диффузный паттерн рецессии волос в области лба был наиболее частым (64% пациентов), а частота линейного и псевдобахромчатого паттернов составила 24 и 8% соответственно (табл. 2).

Из атипичных паттернов рецессии волос мы наблюдали одну пациентку с разрежением волос по типу офиказиса (рис. 1). Протяженность рецессии передней линии роста волос варьировала от 0.5 до 10 см. У наблюдаемого нами

мужчины линейный паттерн рецессии волос в области лба сочетался с поражением волос в области бороды, бакенбард и бровей (рис. 2).

Частичное и диффузное выпадение бровей встречалось одинаково часто и наблюдалось в целом у 79.8% больных. Выпадение ресниц диагностировали у 14.3% пациентов с ФФА, и во всех случаях оно сочеталось с выпадением бровей.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу, количество женщин в менопаузе

Распределение по полу	n = 28	%
Женщины	27	96.4
Мужчины	1	3.6
Распределение по возрасту:		
■ 40–49 лет	8	29.6
■ 50–59 лет	6	22.2
■ 60–69 лет	6	22.2
70 лет и старше	7	25.9
Менопауза:		
■ на момент обращения	14	70
■ на момент начала заболевания	10	58.8

Таблица 2

Клинические проявления фронтальной фиброзирующей алопеции у обследованных больных

Признак	n = 28	%
Рецессия волос в области:		
– лба	5	19.2
– лба и висков	12	46.2
– лба, висков и затылка	6	23.1
– лба, висков и темени	3	11.5
Поражение заушной области	9	34.6
Паттерн рецессии волос:		
– линейный	6	24
– диффузный	16	64
– псевдобахромчатый	2	8
– по типу офиказиса	1	4
Выпадение бровей:		
– частичное	8	33.3
– диффузное	9	37.5
Выпадение ресниц	3	14.3
Выпадение волос на лобке	4	18.2
Выпадение волос в аксиллярных складках	11	50
Выпадение волос на коже конечностей	7	53.8
Красные папулы межбровья	5	25
Красные папулы области бровей	2	10
Невоспалительные папулы лица	8	40
Высыпания КПЛ на коже	1	3.6
Высыпания КПЛ на слизистых оболочках	1	3.6
Высыпания КПЛ на коже и слизистых оболочках	1	3.6
Поражение ногтей	4	23.5



Рис. 1. Атипичный паттерн выпадения – по типу офиазиса с вовлечением лобно-височной линии волос, области над и за ушами (А), области затылка (Б)



Рис. 2. Линейный паттерн (А) рецессии волос у мужчины, вовлечение в процесс области бакенбард (Б) и бровей (В)

Поражение vellusных волос кожи лица с формированием красных точек в области межбровья наблюдалось у 25%, в области бровей – у 10% пациентов. Диффузная эритема в сочетании с фолликулярным гиперкератозом была диагностирована у одной пациентки (рис 3). Невоспалительные папулы лица (рис. 4) выявлены у 40% пациентов с ФФА, их распространенной локализацией была височная область, существенно реже они формировались на коже лба.

Вовлечение в процесс волос на теле и в аксиллярной области наблюдалось примерно у половины пациентов, на лобке – в 18.2% случаев.

Сочетание ФФА и ЛПФ было отмечено у 4 (14.3%) пациенток, высыпания КПЛ на коже и слизистых оболочках диагностировали в 3 (10.7%) случаях. У двух исследуемых пациенток был диагностирован синдром Пиккарди – Лассюэра – Литтла, а у одной из них также присутствовал вульвовагинально-гингивально-волосистой КПЛ. Вовлечение в процесс ногтей было зафиксировано у 23.5% пациентов.

Обсуждение

ФФА представляет собой редкий вариант рубцового выпадения волос. Заболевание было впервые описано в 1994 г. [11]. Автор представил шесть женщин с прогрес-



Рис. 3. Диффузная эритема лица при ФФА в сочетании с фолликулярным гиперкератозом и частичным выпадением бровей



Рис. 4. Невоспалительные папулы лица – распространенные невоспалительные папулы в сочетании с диффузным выпадением бровей

сирующей рецессией линии роста волос на лбу и перифолликулярной эритемой, а также полной или частичной потерей бровей. Гистологические изменения – плотный лимфоидный инфильтрат вокруг верхней трети волосных фолликулов – были сходны с теми, что наблюдаются при ЛПФ. Все женщины находились в менопаузе, и автор назвал заболевание постменопаузальной ФФА [11]. Через три года были представлены еще 10 пациенток с данным дерматозом [12]. В последующие годы стало появляться все больше публикаций, посвященных ФФА, так, в период с 1994 по 1997 г. их было всего семь, а с 1999 по 2019 г. – более тысячи. В настоящее время растет интерес к клиническим проявлениям ФФА, однако работы, посвященные изучению клинического спектра заболевания,

пока немногочисленны, а проявления дерматоза требуют уточнения.

У подавляющего большинства пациенток, находившихся под нашим наблюдением, дерматоз начинался на фоне менопаузы (58.8%). Действительно, по данным разных авторов, заболевание начинается на шестой и седьмой декаде (58.4 и 57.4% соответственно), но у 41.2% женщин – в фертильном возрасте [6]. В таких случаях ФФА может быть связана с ранней менопаузой (диагностируется у 14% больных по сравнению с 6% в общей популяции) или после гистерэктомии (в 11–13% случаев) [2]. Роль эстрогенов в патогенезе дерматоза не ясна до конца: с одной стороны, они регулируют цикл роста волоса, а с другой – оказывают иммуномодулирующие и противифибротические эффекты [13]. Некоторые авторы [4] считают, что при ФФА первичным изменением является миниатюризация волосяных фолликулов на фоне относительной гипоестрогении, а их разрушение в результате воспаления развивается позднее. Тем не менее остается неясным, почему дерматоз иногда поражает женщин фертильного возраста, а также мужчин и детей и почему в зону поражения вовлекаются гормонально-независимые области, например брови и затылок. Более того, заместительная гормональная терапия далеко не всегда предотвращает развитие ФФА, а прием комбинированных оральных контрацептивов оказывает лишь временный эффект [4].

Среди наиболее частых симптомов заболевания отмечали рецессию волос в области лба и частичное или диффузное выпадение бровей (100 и 70.8% соответственно). Эти симптомы являются наиболее частыми и, по данным других авторов, диагностируются у 40–95% пациентов, причем выпадение бровей в половине случаев (56%) является частичным, а в 24% случаев – диффузным [14]. Данные симптомы входят в перечень наиболее значимых проявлений заболевания и являются его основными диагностическими критериями [8].

Относительно недавно были выделены типичные и атипичные паттерны рецессии волос при ФФА [7]. Первый (линейный) паттерн характеризуется равномерной рецессией зоны роста волос, второй отличается формированием зигзагообразной линии «в виде зубьев пилы», его называют диффузным. Среди исследованных нами пациентов первый паттерн наблюдался в 19.2%, второй – в 61.5% случаев. По литературным данным, диффузный вариант наблюдается у 45% пациентов, он характеризуется потерей не менее 50% волос краевой зоны и является маркером неблагоприятного течения заболевания [15]. У этих пациентов рецессия волос на лбу, как правило, сочетается с выпадением бровей, а иногда и ресниц. Напротив, третий вариант (псевдобахромчатый), напоминающий тракционную алопецию, так как при его формировании сохраняется узкая полоска волос в виде бахромы перед зоной атрофии, ассоциируется с благоприятным течением заболевания [16]. Этот паттерн является наиболее редким, он наблюдается у 6.2% пациентов с ФФА и редко сопровождается потерей бровей и ресниц [15]. Такой тип наблюдался у 11.5% исследованных нами пациентов. Рецессия линии волос может не ограничиваться лобно-височной областью и распространяться латерально, с вовлечением области над и за ушами, а в некоторых случаях и затылочной области, формируя таким образом паттерн рецессии, имитирующий офаизис. Вовлечение заушных областей было отмечено у 34.6% пациентов,

а распределение по типу офаизиса наблюдалось у одной пациентки (4%).

Особенностью процесса у мужчин может быть поражение волос в области бороды, бакенбард и затылочной части волосистой части головы [5], также описан пациент, у которого заболевание проявлялось изолированным поражением бакенбард [17]. У наблюдаемого нами пациента поражение передней линии роста волос в области лба сочеталось с поражением бороды и бакенбард.

Вовлечение vellus-волос на лице – коже висков, щек и подбородка – сопровождается формированием невоспалительных папул. По нашим данным, этот симптом был характерен для 40% пациентов, что несколько больше, чем по данным (14–18% пациентов) других авторов [4, 18]. R. Pirmez и соавт. (2018) считают, что невоспалительные папулы формируются вследствие разрешения воспалительного процесса, который оказался недостаточным, чтобы вызвать разрушение сальных желез или обширный фиброз на коже лица. При этом происходит гиперплазия сальных желез с расширением их выводных протоков, и железы начинают несколько выступать над поверхностью кожи из-за фрагментации эластических волокон [19].

Среди симптомов ФФА описывают эритему лица, которая может быть локализованной с поражением межбровной области и диффузной [18, 20]. Иногда эритема сочетается с фолликулярным гиперкератозом [20]. Мы наблюдали у одной пациентки диффузное поражение лица, которое расценивалось как розацеа. На аналогичные диагностические ошибки указывают и другие авторы [3].

Сочетание ФФА и классической формы ЛПФ наблюдается нечасто – у 0.8–25% пациентов [4, 7], а по нашим данным – у 14.3% пациенток. У одной из них был диагностирован синдром Пиккарди – Лассюэра – Литтла и вульвовагинально-гингивально-волосяной КПЛ.

Высыпания КПЛ на коже и слизистых оболочках при ФФА диагностируются существенно реже, чем при классической форме ЛПФ. Так, в одном из исследований авторы диагностировали поражение слизистой полости рта у трех из 18 пациенток с ФФА (17%), гениталий – у одной пациентки и гладкой кожи – у одной пациентки. Имеются единичные описания характерного для КПЛ поражения ногтевых пластинок [21], а также несколько публикаций о сочетании ФФА с синдромом Пиккарди – Лассюэра – Грэхема – Литтла [22, 23]. Среди наблюдаемых нами пациенток с ФФА поражение кожи и слизистых оболочек диагностировали в 10.7% случаев: у двух пациенток был выявлен синдром Пиккарди – Лассюэра – Литтла, а у одной также присутствовал вульвовагинально-гингивально-волосяной КПЛ. Вовлечение в процесс ногтей было диагностировано у 23.5% пациентов с ФФА.

Триада симптомов – рубцовая алопеция волосистой части головы, нерубцовая алопеция аксиллярных областей и лобка и фолликулярные высыпания КПЛ на коже туловища и конечностей – известна как синдром Пиккарди – Лассюэра – Литтла [24]. Это самая редкая форма ЛПФ, наиболее часто поражающая женщин в менопаузе [24]. Наиболее часто ЛПФ при синдроме Пиккарди – Лассюэра – Литтла представлен классической формой. Однако имеют место описания и ФФА как части синдрома [23]. Мы наблюдали ФФА в 7.1% случаев при синдроме Пиккарди – Лассюэра – Литтла.

В 2016 г. был предложен термин «вульвовагинально-гингивально-волосяной КПЛ» для обозначения формы заболевания, при которой ЛПФ сочетается с вульвоваги-

нально-гингивальным КПЛ (редким тяжелым вариантом КПЛ, характеризующимся триадой симптомов: эрозированием и десквамацией слизистой вульвы, влагиалища и десен, а также рубцеванием) [25]. В нашем исследовании вульвовагинально-гингивально-волосистой КПЛ наблюдался только у одной пациентки.

Заключение

В результате анализа клинического спектра ФФА установлено, что наиболее частыми признаками являются регрессия передней линии роста волос в виде диффузного (64%), реже в виде линейного (24%) паттерна и выпадение бровей в виде диффузного (37.5%) и частичного (33.3%) разрежения. Поражение vellusных волос области лица наблюдается в виде невоспалительных папул лица (40%), красных папул межбровья (25%) и красных папул области бровей (10%). Вовлечение в процесс волос, помимо волосистой части головы, наиболее часто наблюдается в области конечностей (53.8%), а также аксиллярных складок (50%), волосы области лобка и ресниц поражаются существенно реже (18.2 и 14.3% соответственно). Поражение ногтей встречается в 23.5% случаев. Сочетание высыпаний на волосистой части головы с высыпаниями на коже, слизистых оболочках или их комбинированным поражением диагностируется с одинаковой частотой – 3.6%.

Литература

- Kanti V. et al. Cicatricial alopecia // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2018. – V. 16. – № 4. – P. 435–461. doi: 10.1111/ddg.13498.
- Vañó-Galván S. et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – V. 70. – № 4. – P. 670–678. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.003.
- Iorizzo M. et al. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Am J Clin Dermatol*. – 2019. – V. 20. – № 3. – P. 379–390. doi: 10.1007/s40257-019-00424-y.
- Kerkemeyer K.L.S. et al. Frontal fibrosing alopecia // *Clin Dermatol*. – 2021. – V. 39. – № 2. – P. 183–193. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.10.007.
- Peterson E. et al. Frontal fibrosing alopecia in males: demographics, clinical profile and treatment experience // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2020. – V. 34. – № 2. – P. e101–e104. doi: 10.1111/jdv.15971.
- Trager M.H. et al. Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system // *J Am Acad Dermatol*. – 2021. – V. 84. – № 4. – P. 1166–1169. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.081.
- Porriño-Bustamante M.L. et al. Frontal fibrosing alopecia: a review // *J Clin Med*. – 2021. – V. 10. – № 9. – P. 1805. doi: 10.3390/jcm10091805.
- Tolkachjov S.N. et al. Frontal fibrosing alopecia among men: a clinicopathologic study of 7 cases // *J Am Acad Dermatol*. – 2017. – V. 77. – № 4. – P. 683–690.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.045.
- Tolkachjov S.N. et al. Reply to: “Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia” // *J Am Acad Dermatol*. – 2018. – V. 78. – № 1. – P. e23–e24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.027.
- Ladizinski B. et al. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University // *J Am Acad Dermatol*. – 2013. – V. 68. – № 5. – P. 749–755. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.043.
- Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: scarring alopecia in a pattern distribution // *Arch Dermatol*. – 1994. – V. 130. – № 6. – P. 770–774. doi: 10.1001/archderm.1994.01690060100013.
- Kossard S. et al. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris // *J Am Acad Dermatol*. – 1997. – V. 36. – № 1. – P. 59–66. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70326-8.
- Lang T.J. Estrogen as an immunomodulator // *Clin Immunol*. – 2004. – V. 113. – № 3. – P. 224–230. doi: 10.1016/j.clim.2004.05.011.
- Bolduc C. et al. Primary cicatricial alopecia: lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome // *J Am Acad Dermatol*. – 2016. – V. 75. – № 6. – P. 1081–1099. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.058.
- Moreno-Arrones O.M. et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2017. – V. 31. – № 10. – P. 1739–1745. doi: 10.1111/jdv.14287.
- Melo D.F. et al. Epidemiologic and clinical features of pattern III frontal fibrosing alopecia (pseudo fringe type): a multicenter series of 38 patients // *J Am Acad Dermatol*. – 2021. – V. 84. – № 3. – P. 797–798. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.124.
- AlGaadi S. et al. Frontal fibrosing alopecia in a male presenting with sideburn loss // *Int J Trichol*. – 2015. – V. 7. – № 2. – P. 72–73. doi: 10.4103/0974-7753.160115.
- López-Pestaña A. et al. Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): clinicopathological features in a series of 12 cases // *J Am Acad Dermatol*. – 2015. – V. 73. – № 6. – P. 9871–9876. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.020.
- Pirmez R. et al. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: beyond vellus hair follicle involvement // *Skin Append Dis*. – 2018. – V. 4. – № 3. – P. 145–149. doi: 10.1159/000481695.
- Pirmez R. et al. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement // *Br J Dermatol*. – 2014. – V. 170. – № 3. – P. 745–746. doi: 10.1111/bjd.12683.
- Macpherson M. et al. Nail involvement in frontal fibrosing alopecia // *Int J Trichol*. – 2015. – V. 7. – № 2. – P. 64–66. doi: 10.4103/0974-7753.160107.
- Griffiths A.A.C. et al. Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome associated with frontal fibrosing alopecia // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2017. – V. 92. – P. 867–869. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176741.
- Abbas O. et al. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome // *J Am Acad Dermatol*. – 2007. – V. 57. – № 2. – P. S15–S18. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.010.
- Alkhayal F.A. et al. Graham-Little-Piccardi-Lassueur syndrome and review of the literature // *Clin Case Rep*. – 2021. – V. 9. – № 9. – P. e04761. doi: 10.1002/ccr3.4761.
- Olszewska M. et al. Vulvovaginal-gingival lichen planus: association with lichen planopilaris and stratified epithelium-specific antinuclear antibodies // *Acta Derm Venereol*. – 2016. – V. 96. – № 1. – P. 92–96. doi: 10.2340/00015555-2141.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Н.А. Кудрявцева^{*}, С.А. Чорбинская¹, А.В. Девяткин^{1,2}, М.А. Самушия¹, Г.А. Барышникова¹,
С.А. Евдокимова^{1,2}, Е.А. Колпаков¹, Е.В. Щепкина^{3,4}

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

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

³ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Москва

⁴ ООО «Техдепартамент», Москва

FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 INFECTION IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

N.A. Kudryavtseva^{*}, S.A. Chorbinskaya¹, A.V. Devyatkin^{1,2}, M.A. Samushiya¹, G.A. Baryshnikova¹,
S.A. Evdokimova^{1,2}, E.A. Kolpakov¹, E.V. Schepkina^{3,4}

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

² Hospital with Outpatient Health Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

⁴ LLC "Techdepartment", Moscow, Russia

*E-mail: natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Аннотация

Цель – сравнительный анализ встречаемости основных факторов, влияющих на течение COVID-19, в группах пациентов с благоприятным и летальным исходами. **Материалы и методы.** Проанализировано 356 историй болезни пациентов с подтвержденным COVID-19 в период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. Проведен сравнительный анализ демографических данных, сопутствующей патологии, вакцинации в анамнезе, а также этиотропной и патогенетической терапии в группе выздоровевших и в группе умерших пациентов. У всех больных оценивали данные клинико-инструментальных и лабораторных исследований: общеклинического анализа и биохимических показателей крови, включая С-реактивный белок, интерлейкин 6, ферритин, Д-димер, результаты инструментальных исследований (компьютерная томография легких, электрокардиограмма, пульсоксиметрия, термометрия) и развившиеся во время госпитализации осложнения. Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.9). **Результаты.** Возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, сахарного диабета и онкологических заболеваний кишечника достоверно чаще регистрировали в группе умерших ($p < 0.001$). В группе выздоровевших чаще присутствовала предшествующая вакцинация ($p < 0.001$) и прием фавипиравира ($p = 0.006$). Достоверных различий по полу ($p = 0.078$), индексу массы тела ($p = 0.179$), группе крови ($p = 0.295$) в исследуемых группах получено не было. Из осложнений у больных с COVID-19 чаще всего развивались артериальные и венозные тромбозы, клостридиальный колит и желудочно-кишечное кровотечение.

Ключевые слова: COVID-19, госпитализация, сопутствующие заболевания, осложнения, индекс массы тела, группа крови, вакцинация, фавипиравир.

Abstract

Purpose – to perform a comparative analysis so as to reveal main factors affecting COVID-19 course outcomes in groups of recovered and died patients. **Materials and methods.** 356 case histories of patients with confirmed COVID-19 diagnosis who were hospitalized in March 2020 – February 2022 were analyzed. A comparative analysis of demographic data, comorbidities, vaccination history, as well as etiotropic and pathogenetic therapy in recovered and in died patients was made. The researchers assessed clinical, instrumental and laboratory findings in all patients: general clinical analysis and biochemical blood analysis, including C-reactive protein, interleukin 6, ferritin, D-dimer; instrumental examination (computed tomography of lungs, electrocardiogram, pulse oximetry, thermometry) as well as complications during hospitalization. Statistical processing was done with Python language (Python 3.9). **Results.** Died patients were older than 65; they had arterial hypertension, heart failure, atrial fibrillation, diabetes mellitus and bowel cancer ($p < 0.001$). Recovered patients, more often, were previously vaccinated ($p < 0.001$) and were treated with Favipiravir ($p = 0.006$). There were no significant differences in gender ($p = 0.078$), body mass index ($p = 0.179$) or blood type ($p = 0.295$) in both studied groups. Patients with COVID-19 most often developed such complications as arterial and venous thrombosis, clostridial colitis and gastrointestinal bleeding.

Key words: COVID-19, hospitalization, comorbidities, complications, body mass index, blood type, vaccination, Favipiravir.

Ссылка для цитирования: Кудрявцева Н.А., Чорбинская С.А., Девяткин А.В., Самушия М.А., Барышникова Г.А., Евдокимова С.А., Колпаков Е.А., Щепкина Е.В. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 25–32.

С момента вспышки коронавирусной инфекции (COVID-19) в конце 2019 г. в Китае коронавирус SARS-CoV-2 распространился по всему миру, заразив более 639 млн человек, из которых более 6.6 млн погибли (1%). Это новое инфекционное заболевание создало беспрецедентную нагрузку на медицинских работников и систему здравоохранения многих стран. По сравнению с эпидемическими вспышками инфекций SARS-CoV (2002–2003) и MERS-CoV (с 2012 г.) пандемия COVID-19 оказалась гораздо более серьезной из-за высокой вирулентности возбудителя – SARS-CoV-2. COVID-19 поражает людей всех возрастных групп. Однако уже первые данные из Китая указывали на существенные различия в показателях смертности среди заболевших в зависимости от возраста, пола и наличия сопутствующих хронических заболеваний, причем возраст оказался одним из важных факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19. Так, при анализе 8866 случаев было установлено, что COVID-19 в основном поражал людей в возрасте от 30 до 65 лет и 47.7% из них были лица старше 50 лет. Пациенты, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии, были статистически значимо старше (средний возраст – 66 лет) и чаще страдали различными хроническими заболеваниями по сравнению с больными легкими формами COVID-19 (средний возраст – 51 год) [1].

Самым тяжелым осложнением новой коронавирусной инфекции являлось двустороннее диффузное альвеолярное повреждение легких вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Позже после многочисленных наблюдений и изучения особенностей коронавируса стало понятно, что он обладает способностью поражать не только дыхательную систему, но и практически все органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), вызывая помимо прямого цитопатического действия различные иммунологические, гиперкоагуляционные и микроциркуляторные расстройства и приводя к воспалительным и ишемическим повреждениям тканей [2].

Наиболее частыми симптомами COVID-19 являются: лихорадка, сухой кашель, одышка, мышечные боли, головноекружение, головная боль, боль в горле и в груди, диарея, тошнота и рвота [1, 2].

С начала пандемии для лечения этого нового для мировой медицины заболевания использовали различные группы лекарственных препаратов в качестве этиотропной и патогенетической терапии. Основным подходом к терапии COVID-19 стало упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.

Постоянно обновляются ранее изданные российские клинические рекомендации по профилактике и лечению коронавирусной инфекции с учетом новых результатов различных научных исследований и клинических наблюдений, включая особенности течения и лечения пациентов разных возрастных групп, страдающих различной коморбидной патологией.

Большие надежды ученые возлагали на вакцинацию. И действительно, в феврале 2022 г. в мире наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости у вакцинированных против SARS-CoV-2, однако уже в марте 2022 г. число ежедневных случаев заражения снова начало расти, что, вероятно, связано с уникальной способностью нового коронавируса быстро видоизменяться. Таким образом, хотя

вакцины представляют собой мощное оружие для борьбы с пандемией и предотвращения ее распространения, многие факторы, в том числе и эволюция вируса, могут повлиять на снижение эффективности вакцин против COVID-19 [3].

Поскольку борьба с COVID-19 продолжается, остается актуальным дальнейшее изучение влияния вируса на организм в различных возрастных группах, выявление факторов, способствующих более тяжелому течению с высоким риском летального исхода у заболевших, поиск путей оптимизации ведения пациентов с COVID-19 для повышения эффективности борьбы с этим смертельным заболеванием.

Цель исследования – сравнительный анализ встречаемости основных факторов, влияющих на течение COVID-19, в группах пациентов с благоприятным и летальным исходами.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в разработку включены 356 историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционные и перепрофилированные отделения ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» с марта 2020 г. по февраль 2022 г. с диагнозом «U07.1 – коронавирусная инфекция COVID-19», вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Оценивали качественные и количественные показатели: анамнестические данные, данные общеклинического и биохимического исследований крови при поступлении и в динамике на 6–8-е сутки госпитализации, результаты инструментального обследования – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), электрокардиограмма (ЭКГ), пульсоксиметрия и термометрия. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.9). Для расчетов были использованы модули Statsmodels и Scipy. Количественные показатели оценивали на нормальность распределения (критерий Шапиро – Уилка). Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики: медиана и квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (если число ожидаемых наблюдений в одной из ячеек таблицы было менее 10). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0.05$.

Результаты

В период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. в условиях стационара ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» всего было пролечено 4275 больных с COVID-19, из них умерли 243 человека, летальность составила 5.6%.

Отобранную для анализа группу составили 356 пациентов, средний возраст – 62.0 [49; 73] года. Мужчин и женщин было равное количество. Выздоровели от COVID-19 287 человек, умерли – 67. Самую многочисленную группу среди заболевших COVID-19 составили лица в возрасте от 60 до 79 лет – 141 (39,8%) человек. Вакцинированными от

COVID-19 в исследуемой группе были 107 (30%) человек, причем 58 (54%) из них были вакцинированы вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 32% – ЭпиВакКорона, 14% – вакциной КовиВак.

Подавляющее большинство заболевших COVID-19 при поступлении в стационар предъявляли жалобы на слабость (85.1%), повышение температуры тела выше 38 °C (66.1%) и кашель (61.9%). На одышку при поступлении жаловались лишь 22.3% больных, на диспепсические нарушения (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея) – 22.3%. Аноскопию отмечали 21.8% заболевших, першение и боль в горле – 18.6%, головную боль – 11.6%, дискомфорт в груди – 8.5%. Жалобы на тревогу, страх и лабильность настроения были отмечены у 8.7% госпитализированных.

В ходе исследования были сформированы две группы сравнения пациентов: группа 1 – выздоровевшие пациенты (n = 287) и группа 2 – умершие пациенты (n = 67). Средний

возраст выздоровевших и выписанных из стационара пациентов составил 59 [46; 68] лет, умерших от COVID-19 – 76 [65; 84] лет. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий по гендерному фактору ($p = 0.78$) в исследуемых группах, а также преобладания в группе умерших пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и/или II группой крови, что не совпадает с данными других авторов [1, 4–6]. Доля вакцинированных пациентов среди выздоровевших была статистически значимо больше (соответственно 34.8 против 10% в группе умерших, $p < 0.001$) (табл. 1).

В среднем пациенты поступали в стационар на пятые сутки от появления первых симптомов заболевания. Статистически значимой разницы по сроку до госпитализации в выделенных группах не отмечалось ($p = 0.381$).

На амбулаторном этапе до поступления в стационар 23.2% больных получали различные антибиотики, 32% –

Таблица 1

Характеристика пациентов

Оцениваемый параметр	Все пациенты (n = 354)	Группа 1 (n = 287)	Группа 2 (n = 67)	p
<i>Пол</i>				
Женский	177 (50.0%)	150 (52.3%)	27 (40.0%)	0.078
Мужской	177 (50.0%)	137 (47.7%)	40 (60.0%)	
<i>Возраст по группам, лет</i>				
20–39	44 (12.4%)	43 (15.0%)	1 (1.0%)	< 0.001*
40–59	115 (32.5%)	107 (37.3%)	8 (12.0%)	
60–79	141 (39.8%)	112 (39.0%)	29 (43.0%)	
80–100	54 (15.3%)	25 (8.7%)	29 (43.0%)	
<i>Группа крови</i>				
I (0)	66 (28.9%)	44 (26.0%)	22 (37.0%)	0.295
II (A)	88 (38.6%)	66 (39.1%)	22 (37.0%)	
III (B)	53 (23.2%)	41 (24.3%)	12 (20.0%)	
IV (AB)	21 (9.2%)	18 (10.7%)	3 (5.0%)	
ИМТ	28.37 [25.81; 32.2] (n = 207)	28.09 [25.82; 31.77] (n = 176)	30.19 [26.01; 35.47] (n = 31)	0.179
День болезни до госпитализации	5.0 [4.0; 8.0] (n = 340)	6.0 [4.0; 8.0] (n = 275)	5.0 [4.0; 7.0] (n = 65)	0.381
Возраст, лет	62.0 [49.0; 73.0] (n = 354)	59.0 [46.0; 68.0] (n = 287)	76.0 [65.0; 84.0] (n = 67)	< 0.001**
Вакцинация (да)	107 (30.2%)	100 (34.8%)	7 (10.0%)	< 0.001**
Вакцинация (нет)	247 (69.8%)	187 (65.2%)	60 (90.0%)	
<i>Тип вакцины</i>				
Спутник V	58 (16.4%)	55 (19.1%)	3 (4.0%)	0.003*
ЭпиВак	34 (9.6%)	32 (11.1%)	2 (3.0%)	
КовиВак	15 (4.2%)	13 (4.5%)	2 (3.0%)	
<i>Этиотропное и патогенетическое лечение до госпитализации</i>				
Фавипиравир	39 (11.0%)	38 (13.2%)	1 (1.0%)	0.006*
Арбидол	18 (5.1%)	14 (4.9%)	4 (6.0%)	0.714
Ингавирин	44 (12.4%)	40 (13.9%)	4 (6.0%)	0.075
Антибактериальные препараты	82 (23.2%)	52 (21.1%)	30 (28.0%)	0.153
Симптоматическая терапия	205 (57.9%)	156 (63.2%)	49 (45.8%)	0.002*
<i>Проводимое этиотропное и патогенетическое лечение во время госпитализации</i>				
Антитела к рецептору интерлейкина 6	202 (57.0%)	151 (52%)	51 (76%)	0.022
Системные глюкокортикостероиды	152 (42.9%)	89 (31.0%)	63 (94.0%)	< 0.001**
Низкомолекулярные гепарины	281 (79.4%)	225 (78.4%)	56 (84.0%)	0.345
Антибактериальные препараты	172 (48.6%)	122 (42.5%)	50 (75.0%)	< 0.001*
Количество койко-дней	13.0 [9.0; 16.0]	12.0 [9.0; 15.0]	15.0 [9.0; 19.5]	0.022
Нахождение в ОРИТ	73 (20.6%)	11 (3.8%)	62 (93.0%)	< 0.001*

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$.

Наличие сопутствующей соматической патологии

Патология	Все (n = 354)	Группа 1 (n = 287)	Группа 2 (n = 67)	p
Наличие хронических заболеваний в анамнезе	253 (71.5%)	189 (65.9%)	64 (96.0%)	< 0.001**
Артериальная гипертензия	182 (51.4%)	126 (43.9%)	56 (84.0%)	< 0.001**
Ишемическая болезнь сердца	102 (28.8%)	60 (20.9%)	42 (63.0%)	< 0.001**
ОИМ/ОНМК в анамнезе	44 (12.4%)	21 (7.3%)	23 (34.0%)	< 0.001**
Хроническая сердечная недостаточность	34 (9.6%)	15 (5.2%)	19 (28.0%)	< 0.001**
Фибрилляция предсердий	42 (11.9%)	22 (7.7%)	20 (30.0%)	< 0.001**
Заболевания кишечника	14 (4.0%)	8 (2.8%)	6 (9.0%)	0.02*
Системные заболевания суставов	13 (3.7%)	6 (2.1%)	7 (10.0%)	0.001**
Заболевания почек	44 (12.4%)	25 (8.7%)	19 (28.0%)	< 0.001**
Онкологические заболевания кишечника	5 (1.4%)	0 (0%)	5 (7.0%)	< 0.001**
Сахарный диабет	54 (15.3%)	34 (11.8%)	20 (30.0%)	< 0.001**
Заболевания легких	57 (16.1%)	43 (15.0%)	14 (21.0%)	0.236

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$.

противовирусную терапию: имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин) – 12.4%, умифеновир (Арбидол) – 5.1%, фавипиравир – 11%, риамилловир – 4.2%. Разницы по догоспитальной терапии в двух группах получено не было, за исключением назначения фавипиравира, который достоверно чаще применяли в группе выздоровевших, чем в группе умерших пациентов (13.2 против 1%, $p = 0.006$).

Средняя длительность пребывания в стационаре составила 13 дней, причем количество дней пребывания в стационаре в группе умерших было статистически значимо больше – 15.0 [9.0; 19.5] в сравнении с 12.0 [9.0; 15.0] ($p = 0.022$).

Сопутствующие хронические заболевания в анамнезе статистически значимо чаще встречались в группе умерших больных в сравнении с выздоровевшими (65.9% в сравнении с 96%, $p < 0.001$). Такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), перенесенные в прошлом острый инфаркт миокарда/острое нарушение мозгового кровообращения (ОИМ/ОНМК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), заболевания почек, онкологические заболевания, заболевания кишечника, достоверно чаще встречались во 2-ой группе ($p < 0.001$). Заболевания легких в анамнезе одинаково часто встречались в обеих группах (табл. 2).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили термометрию, ЭКГ, КТ ОГК, определяли сатурацию с последующим ежесуточным мониторингом, исследовали общеклинические и биохимические показатели крови. Большая часть пациентов (63%) поступили в стационар с минимальным объемом поражения легочной ткани – КТ1, без поражения легочной ткани поступили 18.4% больных, причем доля умерших из этого числа составила 10%. На ЭКГ регистрировали различные нарушения ритма и проводимости, которые статистически значимо чаще встречались во 2-й группе ($p < 0.001$) (табл. 3).

В общем и биохимическом анализе крови среди умерших уже в первые дни госпитализации отмечались статистически значимо более выраженная лимфопения, более высокий уровень С-реактивного белка, ферритина, Д-димеров и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сравнении с группой выздоровевших ($p < 0.001$).

Стратегия лечения больных COVID-19 в 2020 г. и в последующие годы значительно отличалась. В 2020 г. в основном проводили патогенетическую и иммуносупрессивную терапию. Одновременно с этим пробовали различные методы лечения, которые использовали или были предложены ранее для лечения SARS-CoV и MERS-CoV, а также других вирусных заболеваний. Предпочтение отдавали гидроксихлорохину в качестве противовирусного препарата, глюкокортикостероидам и антибактериальным препаратам. С 2021 г. приоритетное место в лечении больных заняли генно-инженерные антицитотоксические препараты на основе моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб), их получали до 37% больных (табл. 4). Большинство больных COVID-19 получали до восьми различных препаратов одновременно: муколитики, бронхолитики, препарат сурфактанта, антибактериальные препараты и др. Произошло статистически значимое ($p < 0.001$) снижение назначения препаратов гидроксихлорохин и азитромицин. Статистически значимо чаще стали назначать левелимаб ($p < 0.001$) и олокизумаб ($p = 0.026$) в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Минздрава РФ по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции. В качестве патогенетической терапии в 2021 г. достоверно чаще стали назначать препараты сурфактанта ($p < 0.001$) и пероральные антикоагулянты ($p < 0.001$).

В нашем исследовании у 11.3% больных возникали различные осложнения в ходе лечения, наиболее часто встречающимися из которых были артериальные и венозные тромбозы (3.4%), клостридиальный колит (1.7%), а также желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) (0.8%), причем в группе умерших пациентов тромбозы (15% в сравнении с 0.7%, $p < 0.001$) и клостридиальный колит (3.5% в сравнении с 1.2%, $p = 0.041$) встречались достоверно чаще, чем в группе выздоровевших пациентов.

Пациенты с летальным исходом статистически значимо чаще проходили лечение в отделении ОРИТ по сравнению с выздоровевшими (93% в сравнении с 3.8%, $p \leq 0.001$), что свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 с более выраженными органическими воспалительными и гипоксическими нарушениями. При этом

Таблица 3

Результаты инструментального обследования

Оцениваемый параметр	Все (n = 354)	Группа 1 (n = 287)	Группа 2 (n = 67)	p
Данные КТ				< 0.001**
Нет поражения	65 (18.4%)	58 (20.2%)	7 (10.0%)	
КТ1 (поражение до 25%)	223 (63.0%)	199 (69.3%)	24 (36.0%)	
КТ2 (поражение от 26 до 50%)	37 (10.5%)	25 (8.7%)	12 (18.0%)	
КТ3 (поражение от 51 до 75%)	20 (5.6%)	5 (1.7%)	15 (22.0%)	
КТ4 (поражение более 76%)	9 (2.5%)	0 (0%)	9 (13.0%)	
Данные ЭКГ				
Без патологии	199 (56.2%)	179 (62.4%)	20 (30.0%)	< 0.001**
Фибрилляция предсердий	19 (5.4%)	10 (3.5%)	9 (13.0%)	
АВ-блокады	13 (3.7%)	10 (3.5%)	3 (4.0%)	
Внутрижелудочковые блокады	26 (7.3%)	13 (4.5%)	13 (19.0%)	
Экстрасистолы	5 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (4.0%)	
Синусовая тахикардия	5 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (3.0%)	
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	82 (23.2%)	70 (24.4%)	12 (18.0%)	
ССУ	2 (0.6%)	0 (0%)	2 (3.0%)	
Ритм ЭКС	3 (0.8%)	0 (0%)	3 (4.0%)	
Сатурация без кислорода				
Выше 95	298 (84.2%)	251 (87.5%)	47 (70.0%)	0.001**
От 90 до 94	38 (10.7%)	27 (9.4%)	11 (16.0%)	
Менее 90	18 (5.1%)	9 (3.2%)	9 (13.0%)	

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$.

Таблица 4

Лечение COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

Препарат	2020 г.	2021 г.	p
Гидроксихлорохин	79 (48.5%)	1 (0.5%)	< 0.001**
Азитромицин	69 (42.3%)	2 (1.0%)	< 0.001**
Фавипиравир, ремдесивир	52 (31.9%)	64 (33.5%)	0.748
Тоцилизумаб (антагонист рецептора ИЛ-6)	28 (17.2%)	43 (22.5%)	0.211
Левелимаб (Илсира) (антагонист рецептора ИЛ-6)	23 (14.1%)	108 (56.5%)	< 0.001**
Олокизумаб (Артлегия) (блокатор ИЛ-6)	8 (4.9%)	22 (11.5%)	0.026*
Глюкокортикостероиды	64 (39.3%)	88 (46.1%)	0.197
Антибиотики	92 (56.4%)	80 (41.9%)	0.006
Низкомолекулярные антикоагулянты	118 (72.4%)	163 (85.3%)	0.003
Пероральные антикоагулянты	1 (0.6%)	17 (8.9%)	< 0.001**
Муколитики	36 (22.1%)	54 (28.3%)	0.183
Препараты сурфактанта	11 (6.7%)	41 (21.5%)	< 0.001**

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$.

количество дней в ОРИТ в обеих группах статистически значимо не различалось (6.0 [3.0; 12.0] в сравнении с 7.0 [4.75; 12.25], $p = 0.545$).

Основной причиной смерти пациентов с COVID-19 в 69% случаев был ОРДС, в 22% – сепсис и полиорганная недостаточность, в 7% – нарушения ритма сердца и в 1% случаев – острый инфаркт миокарда.

Обсуждение

Средний возраст умерших составил 76 [65; 84] лет, что сопоставимо с данными других исследований [1, 11–13]. Так, по данным российского ретроспективного анализа, проведенного на базе ФДКЦ анестезиологии и реаниматологии, медиана возраста умерших пациентов составила 65 [56; 74] лет [12], а по данным челябинского ретроспек-

тивного анализа средний возраст пациентов с летальным исходом был 70 лет [11]. ОРДС и полиорганная недостаточность – основные причины смерти пациентов с COVID-19, что также сопоставимо с данными других авторов [2, 11, 12].

В нашем исследовании при сравнительном анализе двух групп (выздоровевших и умерших пациентов) было установлено, что пациенты с АГ, ХСН, ИБС, нарушением ритма сердца, СД и онкологическими заболеваниями в анамнезе находились в основной группе риска летального исхода, что подтверждается данными других исследований [7–11], однако такие показатели, как пол и ИМТ, не влияли на тяжесть и исход заболевания, что противоречит данным ряда других исследований [1, 4–6, 12, 14, 15]. Следует отметить, что, исходя из анализа данных опубликованных исследований, увеличение риска неблагоприятного исхода в зависимости от ИМТ было отмечено у больных с ИМТ ≥ 30 –35 кг/м², то есть с ожирением второй и третьей степеней, в то время как у пациентов с избыточной массой тела и ожирением первой степени клинические исходы не отличались от таковых у пациентов с нормальной массой тела [12]. В нашем исследовании медиана по ИМТ в исследуемой группе составила 28.37 [25.81; 32.2], что, возможно, и повлияло на полученный результат. Также мы считаем, что недостаточно изучен вопрос влияния ИМТ на исход и тяжесть заболевания в группах пациентов пожилого и старческого возраста и отсутствуют данные о частоте и степени повышения ИМТ у больных COVID-19, проходивших лечение амбулаторно.

В первых китайских и некоторых отечественных исследованиях в начале пандемии была обнаружена связь между группой крови, частотой заражения и летальными исходами в результате COVID-19. Так, по данным отечественных исследователей [11, 16], среди заболевших COVID-19 преобладающее большинство были лица с I (0) и II (AB) группами крови и летальность среди пациентов с этими группами крови была выше [11], однако при последующем анализе роль группы крови как неблагоприятного прогностического фактора не подтвердилась [17, 18]. В нашем исследовании зависимости между группой крови пациентов и заболеваемостью обнаружено не было.

Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма в анамнезе больных также одинаково часто встречались в исследуемых нами группах, что совпадает с результатами ряда исследований [12, 19, 20]. В нескольких исследованиях высказывалось предположение, что особенности иммунного ответа у пациентов с бронхиальной астмой или терапия ингаляционными глюкокортикостероидами могут снижать риск развития тяжелого поражения легких при COVID-19 [21, 22].

Проведенный анализ терапии догоспитального этапа показал, что фавипиравир достоверно чаще назначали в группе выздоровевших пациентов ($p = 0.006$). В ранее опубликованных исследованиях сообщается, что терапия фавипиравиром способствует улучшению состояния легких по данным КТ, ускорению улучшения лабораторных показателей крови и нормализации уровня сатурации у больных COVID-19 [23], однако в литературе нет убедительных данных, подтверждающих снижение смертности у больных COVID-19, получавших фавипиравир, что требует дальнейшего изучения [24].

Нами были получены убедительные данные о положительном влиянии вакцинации на выживаемость – летальность в группе вакцинированных пациентов была зна-

чительно ниже и составила 6.5% против 24.3% в группе невакцинированных ($p < 0.001$). Следует отметить, что 56% больных в нашем исследовании были вакцинированы отечественной вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Полученные нами данные по снижению летальности у вакцинированных против COVID-19 совпадают с результатами как российского [25], так и аргентинского исследований [26]. Осложнения в ходе лечения на госпитальном этапе возникали у 11.3% больных COVID-19.

ЖКК встречались у 0.8%, что не противоречит данным других исследований [3]. Однако этот вопрос, по нашему мнению, требует более детального изучения, так как на сегодняшний день нет однозначного мнения о причине развития ЖКК, обсуждается вопрос прямого цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 на слизистую оболочку ЖКТ, а также вторичное повреждение вследствие иммунного ответа хозяина, включая потенциальный цитокиновый шторм, и лекарственно-индуцированные побочные эффекты на вводимые лекарственные препараты, такие как кортикостероиды или антикоагулянты [27, 28]. В нашем исследовании не было статистически значимого различия в частоте применения антикоагулянтов между группой выздоровевших и группой умерших (78.4% в сравнении с 84%, $p = 0.345$). Есть мнение, что ЖКК чаще возникают у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и чаще у лиц мужского пола, что заслуживает в дальнейшем более детального изучения и обсуждения этого вопроса в группе больных пожилого и старческого возраста [29].

Больные с инфекцией COVID-19 входят в группу риска клостридиального колита (*Clostridioides difficile* infection (CDI)) в связи с проводимой антибактериальной терапией. По нашим данным, в группе умерших пациентов антибактериальную терапию назначали статистически значимо чаще, чем в группе выживших (75% в сравнении с 42.5%, $p < 0.001$). Инфекция CDI в настоящее время считается одной из наиболее серьезных госпитальных инфекций во всем мире. По результатам большого метаанализа N. Kovačević и соавт., включившего 304 больных с CDI при пневмониях и 387 больных при COVID-19, пациенты с COVID-19 оказались значительно старше, имели больше сопутствующих заболеваний, более высокие маркеры воспаления и более высокий процент летальных исходов, чем пациенты с пневмониями [30]. В нашем исследовании клостридиальный колит развивался у 1.7% заболевших и в группе умерших пациентов он также встречался достоверно чаще ($p = 0.041$). Тщательный анализ клинических показателей пациентов с COVID-19 и CDI, хронических заболеваний в анамнезе и лекарственной терапии, предшествующей манифестации заболевания поможет в будущем определить наиболее значимые факторы риска развития этого осложнения у пациентов с COVID-19.

Еще одним из наиболее частых осложнений в нашем исследовании, несмотря на проводимую у всех пациентов антикоагулянтную терапию, были артериальные и венозные тромбозы, их частота составила 3.4%, что сопоставимо с данными других исследований, где это значение варьирует от 0.6 до 25% [32–34]. По данным D. Douillet и соавт., из 2292 пациентов, включенных в исследование, тромбозы наблюдались у 2.3% пациентов с COVID-19 средней тяжести и 0.6% у пациентов с легкой формой COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении. A. Porfidia и соавт. в своем систематическом обзоре, включающем 30 исследований 3487 пациентов, отмечают, что частота тромбозов

составила 26%, причем у 12% пациентов это была тромбоэмболия легочной артерии в сочетании с тромбозом глубоких вен или без него. Возраст старше 65 лет и госпитализация были независимыми факторами риска тромбоэмболии [35]. В литературе обсуждается роль различных факторов, повышающих риск тромботических осложнений, включая летальные исходы у больных с COVID-19, – это и системное воспаление, и антифосфолипидный синдром, и синдром активации макрофагов, а также нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы, гипотифринолиз, тромботическая микроангиопатия и генетическая предрасположенность к тромбозам [35]. Дальнейшее изучение частоты распространенности тромбозов среди выживших пациентов и детальный анализ причины их образования, возможно, помогут повысить эффективность профилактических мер по предупреждению тромботических осложнений среди больных COVID-19.

Заключение

Основными предикторами тяжелого течения и неблагоприятного исхода у госпитализированных больных с COVID-19 были возраст старше 65 лет и наличие сопутствующих хронических заболеваний в анамнезе, таких как АГ, ИБС, СД, ХСН, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек и онкологические заболевания кишечника. Заболевшие старше 60 лет составляют основную группу пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях, в нашем исследовании доля пациентов старших возрастных групп составила 55.1%, поэтому большой интерес представляет наличие и влияние сопутствующей патологии на прогноз COVID-19 именно у лиц пожилого и старческого возраста. Зависимость летальности и тяжелого течения COVID-19 от ИМТ неоднозначна и требует дальнейшего изучения, в том числе у лиц старшей возрастной группы. В своем исследовании мы еще раз подтвердили, что группа крови и резус-фактор не влияют на тяжесть и исход течения COVID-19. Основными осложнениями в ходе лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 явились артериальные и венозные тромбозы, желудочно-кишечные кровотечения и клостридиальный колит. Достоверно чаще эти осложнения встречались в группе умерших. Не до конца изучены зависимость этих осложнений от возраста, их патогенез и возможные пути профилактики. Вакцинация достоверно улучшает прогноз выживаемости.

Литература

1. Yi Y. et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease // *Int J Biol Sci.* – 2020. – V. 16. – № 10. – P. 1753. doi: 10.7150/ijbs.45134.
2. Авдеев С.Н. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». – М.: МЗ РФ. – 2021. [Avdeev S.N. et al. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)”. – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. In Russian].
3. Deng C.X. The continued global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Int J Biol Sci.* – 2021. – V. 17. – № 6. – P. 1440. doi: 10.7150/ijbs.60639
4. Guan X. et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study // *Ann Med.* – 2021. – V. 53. – № 1. – P. 257–266. doi: 10.1080/07853890.2020.1868564.
5. Полякова А.С. и др. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста // *Вопросы современной педиатрии.* – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 334–341. [Polyakova A.S. et al. Diagnostic value of determining the level of procalcitonin in the practice of an infectious disease specialist // *Voprosy sovremennoy pediatrii (Current Pediatrics).* – 2017. – V. 16. – № 4. – P. 334–341. In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781.
6. Арутюнов А.Г. и др. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2 // *Проблемы эндокринологии.* – 2023. – Т. 68. – № 6. – С. 89–109. [Arutyunov A.G. et al. The impact of BMI on the course of the acute SARS-CoV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the АКТИВ and АКТИВ 2 registries // *Problemy endokrinologii (Problems of Endocrinology).* – 2022. – V. 68. – № 6. – P. 89–109. In Russian]. doi: 10.14341/probl13165.
7. Chen X. et al. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China // *Aging (Albany NY).* – 2021. – V. 13. – № 2. – P. 1608. doi: 10.18632/aging.202261.
8. Fang X. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Aging (Albany NY).* – 2020. – V. 12. – № 13. – P. 12493. doi: 10.18632/aging.103579.
9. Gong J. et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China // *Clin Infect Dis.* – 2020. – V. 71. – № 15. – P. 833–840. doi: 10.1093/cid/ciaa443.
10. Shi H. et al. CT-based radiomic nomogram for predicting the severity of patients with COVID-19 // *Eur J Med Res.* – 2022. – V. 27. – № 1. – P. 13. doi: 10.1186/s40001-022-00634-x.
11. Тер-Багдасарян Л.В. и др. Описание клинической картины COVID-19 у пациентов с летальным исходом // *Инфекционные болезни.* – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 52–60. [Ter-Bagdasaryan L.V. et al. Description of the clinical picture of COVID-19 in patients with a fatal outcome // *Infektsionnye bolezni (Infectious Diseases).* – 2022. – V. 11. – № 3. – P. 52–60. In Russian]. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-52-60.
12. Глыбочко П. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2020. – Т. 29. – № 3. – С. 25–36. [Glybochko P. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya (Clinical pharmacology and therapy).* – 2020. – V. 29. – № 3. – P. 25–36. In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.

13. Pranshu K. et al. Predictors of mortality among hospitalized patients with COVID-19: A single-centre retrospective analysis // *Canadian Journal of Respiratory Therapy: CJRT=Revue Canadienne de la Thérapie Respiratoire: RCTR.* – 2022. – V. 58. – P. 98. doi: 10.29390/cjrt-2022-019.
14. Anderson M.R. et al. Body mass index and risk for intubation or death in SARS-CoV-2 infection // *Ann Intern Med.* – 2021. – V. 174. – № 6. – P. 886. doi: 10.7326/M20-3214.
15. Кравчук Е.Н. и др. Ожирение и COVID-19 // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 440–446. [Kravchuk E.N. et al. Obesity and COVID-19 // *Arterialnaya gipertenziya (Arterial hypertension).* – 2020. – V. 26. – № 4. – P. 440–446. In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.
16. Петрова О.В. и др. Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией // *Астраханский медицинский журнал.* – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 41–46. [Petrova O.V. et al. Relationship of blood type and Rh factor with a new coronavirus infection // *Astrakhansky meditsinsky zhurnal (Astrakhan medical journal).* – 2021. – V. 16. – № 3. – P. 41–46. In Russian]. doi: 10.17021/2021.16.3.41.46.
17. Latz C.A. et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19 // *Ann Hematol.* – 2020. – V. 99. – P. 2113–2118. doi: 10.1007/s00277-020-04169-1.
18. Pourali F. et al. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis // *New Microb New Infect.* – 2020. – V. 37. – P. 100743. doi: 10.1101/2020.06.07.20124610.
19. Li X. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – V. 146. – № 1. – P. 110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
20. Lovinsky-Desir S. et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – V. 146. – № 5. – P. 1027–1034. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.026.
21. Wang B. et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis // *Aging (Albany NY).* – 2020. – V. 12. – № 7. – P. 6049. doi: 10.18632/aging.103000.
22. Halpin D.M.G. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // *Lancet Respir Med.* – 2020. – V. 8. – № 5. – P. 436–438. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
23. Балыкова Л.А. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение.* – 2020. – Т. 9. – № 3 (34). – С. 16–29. [Balykova L.A. et al. New possibilities of targeted antiviral therapy COVID-19: results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of the drug Areplivir // *Infektsionnye bolezni. Novosti. Mneniya. Obucheniye (Infectious diseases: news, opinions, training).* – 2020. – V. 9. – № 3. – P. 16–29. In Russian]. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16.
24. Hassanipour S. et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Sci Rep.* – V. 26. – № 11 (1). – P. 11022. doi: 10.1038/s41598-021-90551-6.
25. Надточеева В.Б. и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2022. – Т. 31. – № 2. – С. 20. [Nadtocheeva V.B. et al. Efficacy of the Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) in the prevention of severe COVID-19 and death in hospitalized adult patients // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya (Clinical Pharmacology and Therapy).* – 2022. – V. 31. – № 2. – P. 20. In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2022-2-20-26.
26. González S. et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina // *EClinicalMedicine.* – 2021. – V. 40. – P. 101126. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101126.
27. Cappell M.S. et al. Gastrointestinal bleeding in COVID-19-infected patients // *Gastroenterol Clin.* – 2023. – V. 52. – № 1. – P. 77–102. doi: 10.1016/j.gtc.2022.10.004.
28. Zhang J. et al. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19 // *Genes Dis.* – 2021. – V. 8. – № 4. – P. 385–400. doi: 10.1016/j.gendis.2020.08.013.
29. Ye Q. et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2020. – V. 319. – № 2. – P. G245–G252. doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
30. Ion D. et al. Gastro-intestinal bleeding in COVID-19 patients – is there any causal relation? // *Chirurgia.* – 2021. – V. 116. – № 6 Suppl. – P. S69–S76. doi: 10.21614/chirurgia.116.6 Suppl.S69.
31. Kovačević N. et al. Clostridioides difficile infection before and during coronavirus disease 2019 pandemic – similarities and differences // *Microorganisms.* – 2022. – V. 10. – № 11. – P. 2284. doi: 10.3390/microorganisms10112284.
32. Douillet D. et al. Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: a comparison of two prospective European cohorts // *Thromb Research.* – 2021. – V. 208. – P. 4–10. doi: 10.1016/j.thromres.2021.10.001.
33. Roberts L.N. et al. Venous thromboembolism in patients hospitalised with COVID-19 in England // *Thromb Res.* – 2022. – V. 213. – P. 138–144. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.017.
34. Malas M.B. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis // *EClinicalMedicine.* – 2020. – V. 29. – P. 100639. doi: 10.1111/jth.14830.
35. Porfidia A. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis // *Thromb Res.* – 2020. – V. 196. – P. 67–74. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.020.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ

Г.Б. Мачула¹, Ю.М. Лоцманова^{1*}, И.Е. Буланкина¹, М.С. Петрова²

¹ ФГБУ «Санаторий «Загорские дали» Управления делами Президента РФ, Московская область

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

EXPERIENCE IN THE USE OF MEDICAL GASES IN THE RECOVERY OF PATIENTS WITH POSTCOVID SYNDROME IN A SANATORIUM

G.B. Machula¹, Yu.M. Lotsmanova^{1*}, I.E. Bulankina¹, M.S. Petrova²

¹ Sanatorium "Zagorskie Dali" of Department of Presidential Affairs, Moscow region, Russia

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

*E-mail: y.lotsmanova@inbox.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения ингаляций оксида азота и атомарного водорода в комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), на санаторном этапе. **Материалы и методы.** В открытое контролируемое исследование были включены 30 пациентов, проходивших восстановительное санаторное лечение и предъявлявших жалобы, связанные с COVID-19, перенесенным за 3–10 месяцев до включения в исследование. Средний возраст – 63.8 ± 11.2 года (мужчин – 33%). Всем пациентам применяли стандартное восстановительное лечение. Пациенты были распределены на три сопоставимые по клинико-демографическим параметрам группы по 10 человек. В основной I группе дополнительно к стандартному лечению пациентам проводили ингаляции оксида азота, в основной II группе последовательно в один день проводили ингаляции атомарного водорода и оксида азота. Курс ингаляций состоял из восьми процедур. В контрольной группе проводили только стандартное лечение. Состояние пациентов оценивали в начале и в конце исследования с применением международных валидизированных шкал MFI-20, FSS, опросника САН (самочувствие, активность, настроение), компьютерной программы оценки качества жизни по методике В.П. Зайцева. Всем пациентам в начале и в конце лечения проводили нагрузочный тест шестиминутной ходьбы, компьютерную спирометрию, доплеровскую эхокардиографию с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). **Результаты.** После проведенного восстановительного лечения была отмечена положительная динамика показателей по всем шкалам и опросникам, более выраженная в основной II группе. При повторном исследовании расстояние, пройденное в течение шести минут, увеличилось во всех группах, но значительно только в основной II группе, также производился расчет процента пройденной дистанции в тесте шестиминутной ходьбы от должного показателя, отмечено его достоверное увеличение в основных группах по сравнению с контрольной. СДЛА снижалось во всех группах, но достоверные изменения выявлены только в основной II группе. **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать предварительные выводы о клинической эффективности и безопасности включения ингаляций оксида азота и атомарного водорода в комплексные программы санаторно-курортного лечения в условиях санаторно-курортной организации у лиц с постковидным синдромом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, постковидный синдром, санаторно-курортное лечение, медицинская реабилитация, медицинские газы, оксид азота, атомарный водород.

Abstract

Purpose. To study efficacy and safety of inhalations with nitric oxide and atomic hydrogen gases included into sanatorium complex rehabilitation programs of patients who survived new coronavirus infection (COVID-19). **Materials and methods.** 30 patients who were at sanatorium rehabilitation and complained of some health problems associated COVID-19 infection were enrolled in an open controlled trial. All of them had COVID-19 disease 3–10 months prior to the enrollment. Patients' average age was 63.8 ± 11.2 years (males – 33%). All of them had standard rehabilitation care. The enrolled patients were divided into three groups, 10 patients in each. Groups were comparable in clinical and demographic parameters. In the studied group I, in addition to standard rehabilitation algorithm, patients were prescribed inhalations with nitric oxide; in the studied group II - inhalations with atomic hydrogen and nitric oxide sequentially on the same day. Inhalation course consisted of eight procedures. In the control group, patients had only standard rehabilitation treatment. Patients' state was assessed at the beginning and at the end of the trial with internationally validated scales MFI-20, FSS, WAM questionnaire (well-being, activity, mood), as well as with computer program for assessing the quality of life by V.P. Zaitsev technique. At the beginning and at the end of treatment, all patients were examined with six-minute walk exercise test, computed spirometry, Doppler echocardiography plus systolic pulmonary artery pressure (sPAP). **Results.** After rehabilitation course, positive dynamics in all scales and questionnaires was more pronounced in the studied group II. At the second six-minute walk exercise test, indicators increased in all groups, but significant increase was registered only in the studied group II. The researchers also calculated the distance in six-minute walk exercise test by percentage; its significant increase was noted in all studied groups compared to the controls. sPAP decreased in all groups, but significant changes were noted only in the studied group II. **Conclusion.** The results obtained allow to draw a preliminary

conclusion that inhalations with nitric oxide and atomic hydrogen included into comprehensive rehabilitation sanatorium programs of patients with post-COVID syndrome are clinically effective and safe.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, post-covid syndrome, sanatorium rehabilitation, medical rehabilitation, medical gases, nitric oxide, atomic hydrogen.

Ссылка для цитирования: Мачула Г.Б., Лоцманова Ю.М., Буланкина И.Е., Петрова М.С. Опыт применения медицинских газов в восстановлении пациентов с постковидным синдромом в условиях санатория. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 33–38.

Введение

Фундаментальные научные исследования XX века обосновали применение в медицинской практике таких газов, как оксид азота и водород.

Оксид азота – уникальный биологический медиатор. В 1998 г. за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы была присуждена Нобелевская премия. В человеческом организме эта молекула образуется при участии фермента NO-синтазы, которая имеет три изоформы: эндотелиальную (e-NOS), нейрональную (n-NOS) и индуцибельную (i-NOS), представленную в клетках иммунной системы [1, 2]. Таким образом, синтез оксида азота различными клеточными популяциями (эндотелиальными, гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами и др.) в нормальных условиях осуществляется постоянно и увеличивается под воздействием различных факторов [3]. Оксид азота играет ведущую роль в регуляции микроциркуляторного русла и агрегации тромбоцитов, является нейротрансмиттером в центральной нервной системе, участвует в иммунном ответе, снижает активность провоспалительных клеток, способствует гибели инфекционных агентов. Такое разнообразие биологических эффектов позволило использовать ингаляции оксида азота и его донаторы (в виде лекарственных средств) у пациентов с различной патологией. С кардиопротективной целью оксид азота применяется на фоне острого инфаркта миокарда, при операциях на сердце в условиях кардиopleгии [1, 4]. Оксид азота эффективно и безопасно снижает давление в легочной артерии и показан для лечения пациентов с декомпенсацией легочной артериальной гипертензии и острым респираторным дистресс-синдромом [5, 6]. Доказана эффективность ингаляций оксида азота при хронической обструктивной болезни легких [7]. Предложена методика лечения пневмоний различной этиологии с дыхательной недостаточностью ингаляционным оксидом азота в высоких дозах [8]. Терапия ингаляционным оксидом азота рекомендована пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [9].

В то же время усиление продукции активных форм кислорода, повышение уровня свободных радикалов, снижение активности NO-синтазы вследствие различных причин могут приводить к уменьшению биодоступности оксида азота [1, 2, 10]. Чрезмерное образование активных форм кислорода приводит к декомпенсации в системе внутренних антиоксидантов и развитию острого окислительного стресса.

В качестве наиболее эффективного и безопасного антиоксиданта применяется водород. Он селективно нейтрализует только агрессивные высокотоксичные радикалы (OH, ONOO-), не затрагивая сигнальные компоненты редокс-гомеостаза организма [11]. Многочисленные исследования показали, что водород оказывает противовоспалительный, противоаллергический, метаболический и антиапоптозный эффекты [11, 12]. Благодаря малым размерам водород эффективно достигает клеточных ядер и митохондрий, проникает через гематоэнцефалический барьер и другие биомембраны [11]. Японские ученые

нашли способ увеличивать активность водорода, переводя его с помощью дополнительной энергии из молекулярной в атомарную форму [13]. Результаты клинических исследований подтвердили эффективность терапии водородом у пациентов с различными заболеваниями, в частности при таких патологических состояниях, как нарушение мозгового кровообращения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [11]. Обсуждается возможность применения водорода при сепсисе, синдроме полиорганной недостаточности, показана эффективность ингаляций атомарной, или активной, формы водорода ($H(H_2O)_m$) у пациентов с постковидным синдромом [13].

По данным ВОЗ, на 2022 г. число переболевших новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) достигло 500 млн, из них умерли 6 млн человек, а у каждого восьмого диагностирован постковидный синдром. По определению ВОЗ, постковидный синдром представляет собой состояние, которое развивается после перенесенного заболевания COVID-19 у человека с подтвержденной молекулярно-биологическими методами инфекцией SARS-CoV-2. Постковидный синдром развивается к третьему месяцу от начала заболевания и характеризуется симптомами, которые длятся в течение двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Причем многие исследователи отмечают, что длительность и выраженность постковидного синдрома напрямую не связаны с тяжестью перенесенной инфекции. Опыт борьбы с предыдущими эпидемиями коронавирусной инфекции свидетельствует, что разнообразные жалобы, влияющие на качество жизни, сохранялись у пациентов в течение года и даже нескольких лет. Так как в течение многих месяцев лица трудоспособного возраста не могут вернуться к полноценному выполнению своих функциональных обязанностей, трудно переоценить социальное бремя постковидного синдрома. Поэтому сохраняют актуальность разработка разнообразных реабилитационных программ для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, оценка их эффективности и внедрение в практическое здравоохранение.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности применения оксида азота и атомарного водорода в комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших COVID-19, на санаторном этапе.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 30$), перенесшие новую коронавирусную инфекцию давностью от трех до 10 месяцев и прошедшие курс восстановительного санаторного лечения, среди них 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 39 до 79 лет, средний возраст составил 63.8 ± 11.2 года. Критериями включения были: наличие жалоб, связанных с перенесенной инфекцией (повышенная утомляемость, слабость, частая неоправданная усталость, снижение переносимости физических нагрузок, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность, пониженный фон настроения, нарушения сна, памяти, концентрации внимания, одышка, сердцебиение), наличие данных о перенесенном COVID-19 в санаторно-курортной карте

или выписке из стационара, возраст 25–79 лет, срок пребывания в санатории не менее 12 дней, позволяющий получить адекватное количество процедур. Критерии исключения: наличие заболеваний и состояний, тяжесть которых затрудняет проведение исследования пациентов (противопоказания к проведению теста шестиминутной ходьбы, спирометрии). Все пациенты были проинформированы о цели клинического исследования, о применяемых методиках и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Комплексная программа восстановительного лечения у всех пациентов включала в себя различные формы ЛФК: терренкур, скандинавская ходьба, лечебная гимнастика, плавание в бассейне. Для пациентов после COVID-19 был разработан специальный комплекс упражнений, включающий в себя дыхательные упражнения и упражнения специальной методики «Комплексная тренировка мозга». По показаниям применяли различные виды массажа (классический ручной, аппаратный вакуумный, гидромассаж), аппаратную физиотерапию, гидротерапию, озокеритопарафинолечение, спелеотерапию (или галотерапию), аэрозольотерапию, аутогенную тренировку.

Пациенты были распределены на три группы, сопоставимые по клиническим и демографическим параметрам: основная I (n=10), пациенты которой получали ингаляции оксида азота; основная II (n=10), пациенты которой получали последовательно в один день ингаляции атомарного водорода и оксида азота; контрольная (n=10), пациенты которой получали стандартное санаторно-курортное лечение.

Ингаляции оксида азота проводили через лицевую маску в течение 30 минут со средней концентрацией оксида азота 40–50 ppm. У пациентов, получавших монотерапию оксидом азота, средний курс ингаляций составил 8.2 процедуры.

Ингаляции активной формой водорода (H_2O_m) проводили через носовую канюлю в течение 30 минут со средней концентрацией атомарного водорода 1–4%. Средний курс у пациентов, получавших комбинированное лечение водородом и оксидом азота, составил 8.1 процедуру.

Клиническую оценку состояния пациентов в начале и в конце исследования проводили с применением международных валидизированных шкал MFI-20, FSS, принятого в российских исследованиях опросника САН – это традиционная методика исследования функционального психоэмоционального состояния пациентов в текущий момент времени по трем составляющим: самочувствие, активность, настроение. Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью компьютерной программы по методике В.П. Зайцева, адаптированной для российских условий.

Шкала оценки астении (MFI-20) дает субъективную количественную оценку тяжести общей астении и ее различных аспектов. Клинически значимая астения характеризуется превышением 12 баллов по любой субшкале, а также при общем балле выше 60. Шкала тяжести усталости (FSS) позволяет дать количественную оценку степени выраженности симптомов физической усталости пациента на протяжении последней недели перед заполнением опросника, причем пороговому значению клинически значимой усталости соответствуют значения больше или равные 4. Для оценки результата вычисляется общий балл или средний балл по всем девяти пунктам.

Методика В.П. Зайцева, д.м.н., профессора кафедры клинической психологии Московского государственного стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, разработана на основе отношения пациента к вынужденным изменениям в его образе жизни, физическим и социальным ограничениям, связанным с болезнью и ее лечением. Она содержит 17

вопросов, ответы на которые представляют собой четыре альтернативных высказывания и оцениваются баллами от –2 до +1. Сумма этих баллов позволяет судить о степени снижения качества жизни больного.

Всем пациентам в начале и в конце лечения проводили нагрузочный тест шестиминутной ходьбы с контролем ЧСС, АД, пульсоксиметрии, переносимости физической нагрузки по шкале Борга, компьютерную спирометрию, доплер-эхокардиографию (доплер-ЭхоКГ) с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА), оценивали показатели общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)).

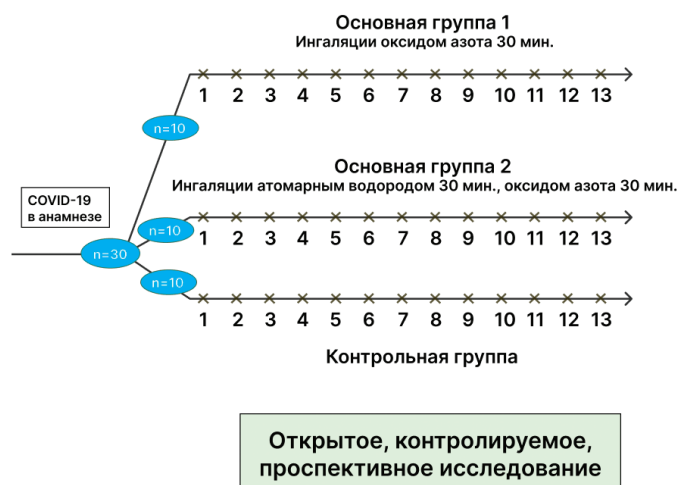
Дизайн исследования представлен на рисунке.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью попарного сравнения каждой из основных групп с контрольной. Достоверность исследований подтверждалась с помощью непарного t-теста для независимых выборок. Результаты исследования считали достоверными при достижении уровня статистической значимости $p \leq 0.05$.

Результаты

Следует отметить, что как во время проводимой терапии ингаляционными оксидом азота и атомарным водородом, так и по окончании пациенты субъективно не отмечали никаких побочных реакций.

При анализе шкалы оценки астении MFI-20 первично выявлены клинически значимые результаты по субшкалам «Общая астения», «Физическая астения» и «Психическая астения» во всех группах, что соответствует портрету пациента после COVID-19 и наиболее часто предъявляемым жалобам пациентов на повышенную утомляемость, слабость, в том числе мышечную слабость в ногах, снижение работоспособности, непереносимость умеренных физических нагрузок, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, повышенную эмоциональную лабильность. Все группы в начале исследования были сопоставимы по уровню общей астении, физической астении, психической астении. На фоне лечения в санатории отмечалась положительная динамика во всех группах. При сравнении показателей астении после проведенного лечения в основных и контрольной группах более значимый положительный результат достигнут в основной II группе (табл. 1).



Дизайн исследования

Таблица 1

Динамика среднеарифметических показателей по субшкалам оценки астении MFI-20 у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
	Первичное исследование	Повторное исследование	Повторное исследование	p	Повторное исследование	p
Общая астения	14.6 ± 1.3	12.1 ± 2.8	10.0 ± 1.5	0.024	9.7 ± 1.8	0.017
Физическая астения	13.7 ± 1.5	12.0 ± 2.5	10.3 ± 2.0	0.053	9.8 ± 1.4	0.013
Психическая астения	12.1 ± 1.6	11.4 ± 1.5	9.9 ± 2.0	0.036	9.2 ± 1.6	0.002

Таблица 2

Динамика среднего показателя шкалы тяжести усталости FSS у пациентов в исследуемых группах, средний балл

Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)	Основная II группа (n = 10)	
Первичное исследование	Повторное исследование	Повторное исследование	p	Повторное исследование
4.6 ± 0.9	4.2 ± 1.0	3.6 ± 0.7	0.057	3.2 ± 0.6
				0.007

Таблица 3

Динамика процента от должной дистанции в тесте шестиминутной ходьбы у пациентов в исследуемых группах

Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)	Основная II группа (n = 10)	
Первично	Повторно	Повторно	p	Повторно
93.8 ± 10.2	95.3 ± 11.2	109.0 ± 12.8	0.007	105.0 ± 13.2
				0.038

Таблица 4

Результаты измерения СДЛА у пациентов в начале и в конце лечения

Показатель	Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
	Первично	Повторно	Повторно	p	Повторно	p
СДЛА	27.66 ± 5.11	26.86 ± 3.57	25.10 ± 6.11	0.221	23.04 ± 3.38	0.012

При анализе шкалы тяжести усталости FSS в начале исследования пороговую точку клинически значимой усталости (≥ 4) определяли почти у всех пациентов контрольной и основных групп. Повторное тестирование выявило положительную динамику в основной I и в основной II группах. Усредненный показатель тяжести усталости в контрольной группе остался на клинически значимом уровне 4.2 ± 0.9 в группе пациентов, получавших ингаляции оксида азота, он снизился до 3.6 ± 0.7 , а в группе пациентов, получавших комбинированную ингаляционную терапию, – до 3.2 ± 0.6 . При сравнении контрольной и основных групп мы увидели достоверное улучшение в обеих основных группах по сравнению с контрольной (табл. 2).

В опроснике САН отмечена тенденция к улучшению психоэмоционального состояния во всех группах, причем наиболее выраженная в основной II группе у пациентов, получавших ингаляции водорода и оксида азота.

Результаты компьютерной программы качества жизни пациентов по методике В.П. Зайцева показали положительную динамику во всех группах, достоверной разницы между группами не отмечено.

Исходно все группы были сопоставимы по переносимости физических нагрузок и по длине дистанции, пройденной в течение 6 минут в начале исследования. При повторном тестировании расстояние, пройденное в течение 6 минут, увеличилось от исходного во всех группах, но значимо, то есть более 70 м, только в основной II группе. Для объективизации картины рассчитывали процент пройденной пациентами дистанции (6MWD) от должного показателя (6MWD(i)), который зависит от пола, возраста и индекса массы тела человека. В начале лечения пациенты всех групп не проходили должной дистанции. В конце лечения

пациенты контрольной группы также не достигли должного показателя. При повторном тестировании результаты пациентов основных групп превысили должную дистанцию, причем максимальный процент от должного показателя зафиксирован в основной I группе пациентов, получавших только ингаляции оксида азота ($109 \pm 12.8\%$), в основной II группе пациентов, получавших комбинацию ингаляций атомарного водорода и оксида азота, процент от должного показателя составил $105 \pm 13.2\%$. При сравнении процента от должной дистанции в тесте шестиминутной ходьбы в контрольной и основных группах получена достоверная разница в результатах. Динамика процента от должной дистанции представлена в табл. 3.

В начале и в конце нагрузки проводили пульсоксиметрию, показатели которой оставались в пределах нормальных значений. Перед началом теста шестиминутной ходьбы и в конце исследования проводили оценку одышки по шкале Борга. В конце лечения в обеих основных группах отмечалось снижение этого показателя как перед проведением теста, так и после нагрузочного теста. В контрольной группе положительная динамика данного показателя отсутствовала.

При измерении СДЛА с помощью доплер-ЭхоКГ патологии не выявлено. Изначально показатели групп были сопоставимы. После лечения наблюдалась тенденция к снижению СДЛА во всех группах. При сравнении результатов повторных измерений основных групп с контрольной мы получили достоверное снижение в основной II группе у пациентов, получивших курс комбинированной ингаляционной терапии (табл. 4)

При сравнении показателей общего и биохимического анализов крови не было отмечено значимой достоверной динамики в сравниваемых группах, что может свидетельствовать о без-

Таблица 5

Показатели исследования крови в начале и в конце лечения у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 10)		Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
	Первично	Повторно	Первично	Повторно	Первично	Повторно
Гемоглобин	136.1 ± 15.68	133.1 ± 14.35	130.8 ± 11.74	131.2 ± 12.47	133.2 ± 13.77	134.1 ± 17.16
Лейкоциты	5.87 ± 1.43	6.17 ± 1.45	5.9 ± 1.28	6.07 ± 1.29	6.19 ± 2.05	5.92 ± 2.05
СОЭ	17.6 ± 5.46	16.6 ± 7.03	18.2 ± 8.21	15.3 ± 7.20	16.9 ± 10.76	18.1 ± 9.94
АЛТ	28.5 ± 7.58	34.5 ± 12.72	28.5 ± 9.43	27.33 ± 4.87	28.71 ± 10.55	26.77 ± 10.99
АСТ	29.24 ± 6.97	31.88 ± 10.38	29.74 ± 7.70	25.64 ± 3.21	33.85 ± 19.58	29.54 ± 8.44

опасности исследуемых методов лечения. Результаты общего и биохимического анализов крови представлены в табл. 5.

В показателях компьютерной спирометрии и других лабораторных показателях не прослеживалась достоверная динамика, доступная для интерпретации, что, видимо, связано с большим промежутком времени после выздоровления.

Обсуждение

Большинство вирусных инфекций после завершения острой фазы сопровождаются постинфекционной астенией, патологической усталостью. Еще в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (США) как самостоятельное заболевание был выделен синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит). Всемирная организация здравоохранения классифицирует его как поствирусный синдром усталости.

Для постковидного синдрома характерно развитие мультиорганный патологии с затяжным волнообразным течением. Обсуждаются различные патогенетические механизмы постковидного синдрома, в числе которых следует отметить непосредственное повреждение тканей с развитием хронического воспаления, в том числе иммунного характера, нарушение микроциркуляторного русла в различных органах, связанное как с повреждением вирусными частицами эндотелия сосудов, так и дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами и формированием тромбов, дефицит факторов антиоксидантной защиты, нарушение клеточных энергетических механизмов на уровне митохондрий. Большое значение имеет нарушение регуляторных влияний подкорковых и стволовых структур головного мозга, а также дисбаланс в работе симпатической и парасимпатической нервной системы. Есть данные о персистенции вируса в организме человека [13].

Свойства и терапевтические эффекты ингаляционной терапии оксидом азота и активной формой водорода, описанные в многочисленных исследованиях, позволяют ожидать положительное воздействие медицинских газов практически на все перечисленные звенья патогенеза постковидного синдрома.

Постковидный синдром значительно ограничивает повседневную активность, что проявляется как на бытовом уровне в семье, так и в процессе выполнения задач, связанных с профессиональной деятельностью. Пациенты отмечают затруднения в привычных ситуациях, быструю утомляемость, непереносимость обыденных нагрузок.

Результаты обследования наших пациентов продемонстрировали объективное подтверждение их жалоб. В начале лечения практически у всех пациентов имели место проявления астенического синдрома, патологической усталости, снижения качества жизни, пациенты не проходили должной дистанции во время теста шестиминутной ходьбы. По результатам проведенного исследования можно наблюдать положительную динамику психоэмоционального и физического состояния пациентов на фоне санаторно-курортного лечения. Кроме того, отмечена высокая эффективность внедрения ингаляций медицинских

газов в восстановительные программы по сравнению со стандартным лечением. Отмечается более выраженная положительная динамика у пациентов, получавших ингаляции оксида азота и активной формы водорода, по сравнению с контрольной группой. Причем при сравнении основных групп максимальный результат показали пациенты, получавшие сочетанное лечение последовательно ингаляциями газовой смеси с активной формой водорода и ингаляциями оксидом азота. Более выраженное улучшение психоэмоционального статуса пациентов, получавших ингаляции медицинских газов с преимуществом комбинированной терапии двумя газами, выявлено при тестировании по всем шкалам. Тест шестиминутной ходьбы показал значимую положительную динамику физического состояния пациентов основных групп, которая выражается в объективном увеличении дистанции и переносимости физической нагрузки. Можно предположить, что оксид азота, обладающий противовоспалительными, антиагрегантными, вазодилатирующими свойствами и являющийся прекрасным нейротрансмиттером, оказывает положительный эффект на нейровоспаление лимбической системы и гипоталамуса, улучшает микроциркуляцию и уменьшает дисфункцию данных структур, о которой многие исследователи говорят как об одной из причин постковидного синдрома [14–16]. Противовоспалительные, вазодилатирующие и антиагрегантные свойства оксида азота, которые реализуются на уровне дыхательной системы и всего организма в целом, улучшают кровообращение, транспорт кислорода и способствуют повышению переносимости физической нагрузки. В то же время атомарный водород благодаря выраженным противовоспалительным и антиоксидантным свойствам, нейтрализуя активные формы кислорода, может потенцировать действие оксида азота. Таким образом, эффективность терапии значительно повышается при последовательном проведении ингаляций активной формы водорода и оксида азота. Снижение систолического давления в легочной артерии, даже при нормальных значениях, может свидетельствовать о наличии терапевтического эффекта при субклинических состояниях, что важно для профилактики «тихой» гипоксии у пациентов после новой коронавирусной инфекции.

Пациенты отмечали хорошую переносимость ингаляций медицинских газов. Существенной динамики в показателях общего и биохимического анализов крови не отмечено.

Недостатком исследования является малый объем выборки.

Заключение

Применение ингаляционной терапии медицинскими газами на этапе санаторно-восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом может быть оправданно. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности данной терапии, особенно проведения комбинированного лечения последовательными ингаляциями атомарного водорода и оксида азота. Для подтверждения полученных данных требуется проведение исследования у большой когорты больных.

Литература

1. Мандель И.А. и др. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 2. – С. 34–47. [Mandel I.A. et al. Nitric oxide application for myocardial protection in coronary artery disease // *Anesteziologiya i Reanimatologiya* (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology). – 2019. – № 2. – P. 34–47. In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201902134.
2. Tejero J. et al. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation // *Physiol Rev.* – 2019. – V. 99. – № 1. – P. 311–379. doi: 10.1152/physrev.00036.2017.
3. Фатеева В.В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117. – № 10. – С. 131–135. [Fateeva V.V. et al. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases // *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova* (Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry). – 2017. – V. 117. – № 10. – P. 131–135. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135.
4. Пичугин В.В. и др. Новая технология применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких при операциях с искусственным кровообращением // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12. – № 5. – С. 28–36. [Pichugin V.V. et al. New technology for the use of inhaled nitric oxide to protect the heart and lungs during operations with cardiopulmonary bypass // *Sovremennye tehnologii v medicine* (Modern technologies in medicine). – 2020. – V. 12. – № 5. – P. 28–36. In Russian]. doi: 10.17691/stm2020.12.5.0.
5. Штабницкий В.А. и др. Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме // *Пульмонология*. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 180–186. [Shtabnitskiy V.A. et al. Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome // *Pul'monologiya* (Pulmonology). – 2015. – V. 25. – № 2. – P. 180–186. In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186.
6. Bloch K.D. et al. Inhaled NO as a therapeutic agent // *Cardiovasc Res.* – 2007. – V. 75. – № 2. – P. 339–348. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014.
7. Чыонг Т.Т. и др. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32. – № 2. – С. 216–225. [Truong T.T. et al. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension // *Pul'monologiya* (Pulmonology). – 2022. – V. 32. – № 2. – P. 216–225. In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225.
8. Miller C. et al. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure // *Nitric oxide*. – 2009. – V. 20. – No. 1. – P. 16–23. doi: 10.1016/j.niox.2008.08.002
9. Пономаренко Г.Н. NO-терапия пациентов, перенесших COVID-19: методические рекомендации. – СПб. – 2021. – 16 с. [Ponomarenko G.N. NO therapy in post-COVID-19 patients: guidelines. – St. Petersburg. – 2021. – 16 p. In Russian]
10. Heiss C. et al. Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 47. – № 3. – P. 573–579.
11. Рахманин Ю.А. и др. Молекулярный водород: биологическое действие, возможности применения в здравоохранении (обзор) // *Гигиена и санитария*. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 359–365. [Rakhmanin Yu.A. et al. Molecular hydrogen: biological effects, possibilities of application in health care. Review // *Gigiena i Sanitaria* (Hygiene and Sanitation, Russian journal). – 2019. – V. 98. – № 4. – P. 359–365. In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-359-365.
12. Ohta S. Molecular hydrogen as a novel antioxidant: overview of the advantages of hydrogen for medical applications // *Methods Enzymol.* – 2015. – V. 555. – P. 289–317.
13. Шогенова Л.В. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 24–32. [Shogenova L.V. et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19 // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* (Cardiovascular Therapy and Prevention). – 2021. – V. 20. – № 6. – P. 24–32. In Russian]. doi: 10.15829/1728-88002021-2986.
14. Амиров Н.Б. и др. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // *Вестник современной клинической медицины*. – 2021. – Т. 14. – № 6. – С. 94–104. [Amirov N.B. et al. Postcovid syndrome: multisystem «deficits» // *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny* (The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine). – 2021. – V. 14. – № 6. – P. 94–104. In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
15. Хасанова Д.Р. и др. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 93–98. [Khasanova D.R. et al. Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics). – 2021. – V. 13. – № 3. – P. 93–98. In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
16. Крыжановский С.М. и др. Гетерогенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2022. – № 2. – С. 12–20. [Kryzhanovskiy S.M. et al. Heterogeneity of the asthenic syndrome in patients who survived coronavirus infection // *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik* (Kremlin medicine journal). – 2022. – № 2. – P. 12–20. In Russian]. doi: 10.2669/w0f1-gm94.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ САМООЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И УСПЕШНОСТИ ЛЕТНОЙ ПОДГОТОВКИ КУРСАНТОВ АВИАЦИОННОГО УЧИЛИЩА

М.Ю. Гридин¹, А.А. Благинин²

¹ ФГКВБОУ ВО «Краснодарское высшее военное авиационное училище летчиков им. Героя Советского Союза А.К. Серова», Краснодар

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

THE RELATIONSHIP BETWEEN DIFFERENTIATED FUNCTIONAL STATE SELF-ASSESSMENT AND SUCCESS IN FLIGHT TRAININGS OF CADETS OF AVIATION SCHOOLS

M.Yu. Gridin¹, A.A. Blaginin²

¹ Krasnodar Higher Military Aviation School for Pilots named after the Hero of the Soviet Union A.K. Serov, Krasnodar, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

* E-mail: ms.uavb.maykop@mail.ru

Аннотация

В настоящее время происходит реформирование системы обучения военных летчиков, перестроение ее в сторону персонализированного подхода. На наш взгляд, это наиболее оптимальная модель взаимодействия преподавателя и курсанта, так как в ней учтены индивидуальные психологические и психофизиологические качества личности обучающегося, особенности познавательной деятельности и его мотивация. У курсантов наблюдается повышение уровня ответственности за собственные знания, навыки и действия, происходит формирование профессионально важных качеств, увеличивается значимость целенаправленности на летное обучение, улучшается усвоение основополагающих психологических и психофизиологических особенностей летной деятельности. Повышенные нагрузки могут приводить к эмоциональному напряжению и появлению у курсантов признаков усталости, стресса и, как следствие, снижению умственной и физической работоспособности, способности сохранять эмоционально-волевую устойчивость при возникновении экстремальных ситуаций и особых случаев в полете. **Цель исследования** – провести анкетирование и оценить психоэмоциональную реакцию на нагрузки с помощью субъективных оценок самочувствия, активности и настроения курсантов третьего курса Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков имени Героя Советского Союза А.К. Серова. **Материалы и методы.** Исследована динамика изменения значений шкал теста дифференцированной самооценки функционального состояния по методике В.А. Доскина у курсантов с разным уровнем успешности в летной подготовке до и после летной практики и их связь с уровнем сформированности летных навыков. У курсантов с высоким уровнем успешности в летной подготовке отмечено статистически значимое повышение средних значений по шкале «активность», у курсантов с низким уровнем успешности в летной подготовке – статистически значимое повышение средних значений по шкалам «самочувствие» и «активность». **Заключение.** Повышение средних значений по всем шкалам опросника САИ (самочувствие, активность, настроение) относительно стартовых значений косвенно свидетельствует о формировании обстановки психологического комфорта и безопасности полетов.

Ключевые слова: летный состав, медицинское обеспечение полетов, летное обучение, психоэмоциональное состояние, функциональное состояние, персонализированный подход.

Abstract

The system of training military pilots is currently being reformed, namely, its restructuring towards a personalized approach. What, in our opinion, is the most optimal model of interaction between a teacher and a cadet, since it takes into account the individual psychological and psychophysiological qualities of the student's personality and takes into account the features of cognitive activity and his motivation. Cadets have an increase in the level of responsibility for their own knowledge, skills and actions, professionally important qualities are being formed, the importance of purposefulness for flight training is increasing, and the quality of mastering the fundamental psychological and psychophysiological characteristics of flight activity is increasing. The above processes can lead to emotional stress and the appearance of signs of fatigue and stress in cadets and, as a result, to a decrease in mental and physical performance, a decrease in the ability to maintain emotional and volitional stability in the event of extreme situations and special cases in flight. **Purpose.** A survey of third-year cadets of the Krasnodar Higher Military Aviation Pilot School named after Hero of the Soviet Union A.K. Serov to assess the psycho-emotional response to stress through the subjective assessment of well-being, activity and mood. **Materials and methods.** The dynamics of changes in the values of the scales of the test of differentiated self-assessment of the functional state was studied according to the method of V.A. Doskin among cadets with different levels of success in flight training before and after flight practice and their relationship with the level of formation of flight skills. Cadets with a high level of success in flight training were characterized by a statistically significant increase in the average values on the "Activity" scale, cadets with a low level of success in flight training were characterized by a statistically significant increase in the average values on the "Health" and "Activity" scales. **Results and conclusion.**

An increase in the average values on all scales of the SAN methodology relative to the starting values indirectly indicates the formation of an environment of psychological comfort and flight safety.

Key words: flight crew, flight medical support, flight training, psycho-emotional state, functional state, personalized approach.

Ссылка для цитирования: Гридин М.Ю., Благинин А.А. Взаимосвязь дифференцированной самооценки функционального состояния и успешности летной подготовки курсантов авиационного училища. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 39–42.

Введение

В настоящее время система обучения военных летчиков начинает реформироваться в сторону персонализированного подхода. Данная концепция, на наш взгляд, представляет собой наиболее оптимальную модель взаимодействия курсанта и преподавателя, поскольку в ней учтены индивидуальные психологические и психофизиологические качества личности, а также особенности познавательной деятельности и мотивации обучаемого [1].

При переходе от изучения теоретических основ профессии к практическим полетам на авиационной технике у курсантов авиационных училищ развивается осознание того, что от правильного выполнения конкретной последовательности действий может зависеть не только выполнение полетного задания, но и их жизнь. В связи с этим у курсантов отмечаются повышенный уровень ответственности за получаемые ими знания, профессиональные навыки и совершаемые действия, формирование профессионально важных качеств и целенаправленность на летное обучение, повышение качества усвоения основополагающих психологических и психофизиологических особенностей летной деятельности, что может приводить к появлению у них признаков усталости, стресса и, как следствие, снижению умственной и физической работоспособности и способности сохранять эмоционально-волевую устойчивость при возникновении экстремальных ситуаций, особых случаев в полете [2, 3].

К сожалению, курсанты зачастую не могут самостоятельно оценить и определить степень выраженности тех или иных составляющих своего функционального состояния и, соответственно, при необходимости принять меры по его коррекции.

В целях определения оценки психоэмоциональной реакции на повышенные нагрузки с помощью субъективной оценки самочувствия, активности и настроения (САН) было проведено анкетирование курсантов третьего курса Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков имени Героя Советского Союза А.К. Серова.

Своевременная оценка психологического фона и функционального состояния курсантов в процессе практического освоения авиационной техники с использованием методики САН позволит авиационным врачам на основании полученных результатов более эффективно осуществлять медицинское обеспечение полетов.

Цель исследования – определить диагностические возможности и особенности применения теста дифференцированной самооценки функционального состояния для оценки психоэмоционального состояния курсантов с разной степенью успешности в летной подготовке.

Материалы и методы

Для изучения интересующих показателей была выбрана методика «Тест дифференцированной самооценки функционального состояния (САН)» [4], предназначенная для определения текущего (субъективного) функционального состояния больных и здоровых людей, психоэмоциональной

реакции на нагрузку, выявления индивидуальных психологических особенностей и биологических ритмов психофизиологических функций на основе семантического дифференциала актуального на момент исследования, а также может использоваться в составе комплекса методических приемов для диагностики функциональных нарушений [5].

В государственной авиации Российской Федерации тест САН используется также как один из дополнительных методов исследования для вынесения врачом заключения о допуске летчика к полету при проведении углубленного предполетного медицинского осмотра, а в сочетании с функциональной нагрузочной пробой Генчи и спирометрией может являться методикой контроля за развитием у летчика особых видов функциональных состояний: утомления, переутомления и хронического утомления, использоваться для оценки функционального состояния летчиков высокоманевренных самолетов [6, 7].

Стимульный материал методики представлен тридцатью парами диаметрально противоположных характеристик и суждений, описывающих общие состояния, степень эмоциональной и физической активности и настроения. Респонденту необходимо на момент проведения тестирования оценить каждую пару по степени выраженности от полного соответствия левому утверждению до полного соответствия правому утверждению. Утверждения представляются в неочевидной для респондента последовательности и имплицитной форме с изучением трех следующих параметров:

1. Самочувствие (здоровье, сила, утомление) – это целостное выражение единства состояния телесных и душевных ощущений и процессов [8]. Самочувствие влияет на работоспособность и может быть отражено как в виде некоторой обобщающей характеристики (хорошее или плохое самочувствие, бодрость, недомогание и т.п.), так и в виде конкретной локализации по отношению к некоторым формам ощущения (например, дискомфорта в различных областях организма).

2. Активность (подвижность, скорость и темп протекания функций) – проф. С.Д. Смирнов предложил два определения термина «активность»: 1) это составляющая любого процесса взаимодействия или действия, детерминируемая внутренней природой объекта; 2) процесс, характер которого определяется прежде всего внутренней детерминацией объекта, его самообусловленностью. К основным характеристикам активности он отнес направленность на изменение внешней действительности, инициирование действия субъектом, расхождение во времени и пространстве акта деятельности от окончательного результата и от инициировавших его событий, а также наличие между ними многих опосредствующих действий [9]. Из всех видов активности по отношению к летчикам наиболее значима для изучения боевая активность как особая форма социальной активности, поскольку она является одним из важнейших условий достижения победы в воздушном бою из-за побуждения летчика постоянно искать способы увеличения эффективности и результативности своих действий.

Таблица 1

Показатели дифференцированной оценки функционального состояния курсантов группы А в процессе летной практики (M ± m), стэны

Шкала	До начала летной практики	После окончания летной практики	t-критерий Стьюдента
Самочувствие	6.47 ± 1.17	6.8 ± 0.99	-1.19
Активность	6.63 ± 1.47	7.67 ± 1.63	-2.58*
Настроение	6.93 ± 1.91	7.37 ± 1.73	-0.92

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся между собой значения.

* $p \leq 0.05$ ($P_{0.05} = 2.002$).

Таблица 2

Показатели дифференцированной оценки функционального состояния курсантов группы В в процессе летной практики (M ± m), стэны

Шкала	До начала летной практики	После окончания летной практики	t-критерий Стьюдента
Самочувствие	6.2 ± 1.32	6.9 ± 0.97	-2.22*
Активность	6.93 ± 1.72	8.1 ± 1.3	-2.97*
Настроение	7.07 ± 1.93	7.3 ± 1.7	-0.57

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся между собой значения.

* $p \leq 0.05$ ($P_{0.05} = 2.002$).

3. Настроение (характеристики эмоционального состояния) – относительно слабо выраженное, но длительное эмоциональное состояние человека, которое оказывает влияние на все его психические процессы и на всю его деятельность [8]. Настроение можно описать как эмоциональную реакцию (эмоциональный тон) конкретного индивида на значение последствий определенного события (подавленное, приподнятое) либо как четко идентифицируемое состояние (увлеченность, радость, страх, скука, печаль и т.п.).

Обследование и обработку стимульных материалов проводили с использованием автоматизированного рабочего места военного психолога 83т379 (мобильный вариант) и программного комплекса «Психолог-В». Статистическую обработку данных проводили при помощи двухвыборочного t-критерия Стьюдента.

Оптимальное значение шкалы «самочувствие» было отмечено на уровне от 6.0 до 6.2, шкалы «активность» – от 5.2 до 5.4, шкалы «настроение» – от 5.5 до 5.9, что указывает на нормальное состояние испытуемого. Оценки более оптимальных значений свидетельствуют о благоприятном состоянии респондента. Оценки менее оптимальных значений баллов являются признаком неблагоприятного состояния респондента [10].

Необходимо учитывать, что у отдохнувшего и готового к работе человека оценки активности, настроения и самочувствия примерно одинаковы, но при накоплении усталости в условиях интенсивной профессиональной деятельности соотношение значений шкал изменяется в виде некоторого снижения оценки «самочувствия» и «активности» относительно «настроения» [10]. Существенное снижение значения шкалы «настроения» может свидетельствовать о развитии субдепрессивного состояния или депрессии. Снижение значения по шкале «самочувствие» в сочетании с незначительным понижением значений по двум другим шкалам может являться признаком наличия соматического заболевания.

Среди функциональных нарушений у летного состава значимое место занимают утомление, переутомление и хроническое утомление. Подобные отклонения в состоянии здоровья и снижение работоспособности могут стать причиной ошибок в управлении летательным аппаратом. Снижение самооценки функционального состояния, увеличение латентного времени простой сенсомоторной реакции, уменьшение

времени задержки дыхания, снижение силы мышц кистей рук в совокупности могут расцениваться авиационным врачом как признаки наличия у летчика утомления, переутомления и хронического утомления и являются показаниями для проведения восстановительных мероприятий [11].

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 117 курсантов. После освоения вывозной программы все исследуемые курсанты были разделены по степени успешности в летной подготовке на группы: «сильные», «выше среднего», «средние», «ниже среднего» и «слабые». К группам «сильные» и «выше среднего» (далее «группа А») отнесли 30 человек, к группе «средние» – 44 человека и 31 человек к группам «ниже среднего» и «слабые» (далее «группа В»), 12 человек отчислены до окончания летной практики по летной неуспеваемости.

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе определяли психоэмоциональное состояние, которое военнослужащие испытывают, прибыв для прохождения первой летной практики. На втором этапе фиксировали изменения, которые могли произойти за период первичного практического освоения курсантами авиационной техники с помощью повторного тестирования по методике САН. Оба исследования проводили во второй половине дня, в спокойной обстановке, без предшествующего физического, умственного и психоэмоционального напряжения.

Результаты проведенного исследования показали, что среднее значение по шкале «самочувствие» у курсантов из группы А оценивается как повышенное, после летной практики оно увеличилось на 5.1%, однако достоверных различий не выявлено. По шкале «активность» эти курсанты показали достоверное ($p \leq 0.05$) повышение среднего значения на 15.7%, на обоих этапах исследования его оценивали как повышенное. Среднее значение показателя по шкале «настроение» оценивали на обоих этапах исследования как повышенное, но достоверных различий между значениями не выявлено (табл. 1).

Среднее значение показателя по шкале «самочувствие» у курсантов из группы В до начала летной практики оценивалось как повышенное, зафиксировано его достоверное ($p \leq 0.05$) увеличение на 11.3% после окончания летной практики. По шкале «активность» курсанты из группы В пока-

зали статистически достоверное повышение значения на 16.9% ($p \leq 0.05$), на первом этапе исследования его оценивали как повышенное, на втором этапе – как высокое. Среднее значение показателя по шкале «настроение» оценивали на обоих этапах исследования как повышенное. Зафиксировано относительно небольшое повышение, но достоверных различий между значениями не выявлено (табл. 2).

Таким образом, при анализе результатов исследования было выявлено, что средние значения показателей по всем шкалам обеих групп исследуемых изначально превышали норму и имели тенденцию к повышению. Это свидетельствует о том, что функциональное состояние респондентами субъективно оценивается как отличное; актуальный энергетический потенциал жизнедеятельности – как высокий; условия жизнедеятельности оцениваются на эмоциональном уровне как вполне благоприятные. Таким людям свойственны активная жизненная позиция, стеничность эмоциональных переживаний и позитивное отношение к обследованию.

Увеличение средних значений может быть связано с моральным удовлетворением от освоения вывозной программы и эйфорией от выполнения первых самостоятельных полетов и приближения к овладению выбранной профессией, а также с использованием персонализированного подхода к медицинскому обеспечению летной подготовки курсантов.

Выводы

Курсанты с различным уровнем успешности в летной подготовке имеют различные индивидуальные психофизиологические особенности.

Повышение всех шкал методики относительно начальных значений косвенно свидетельствует о том, что внимание со стороны летчика-инструктора и авиационного врача к курсантам, их устремлениям, переживаниям и изменениям функционального состояния способствует формированию обстановки психологического комфорта и безопасности полетов.

Литература

1. Синельников С.Н. и др. Обоснование персонализированного подхода к медицинскому обеспечению летного состава // Актуальные вопросы авиационно-космической медицины, авиационной психологии и военной эргономики. – 2020. – С. 184–190. [Sinelnikov S.N. et al. Substantiation of a personalized approach to the medical support of the flight structure // Aktualnye voprosy aviacionno-kosmicheskoy mediciny, aviacionnoy psihologii i voennoy ergonomiki (Topical issues of aerospace medicine, aviation psychology and military ergonomics). – 2020. – P. 184–190. In Russian].
2. Анищенко А.Н. и др. Формирование и развитие профессионально важных качеств у курсантов в процессе летного обучения // Вопросы педагогики. – 2020. – № 3–1. – С. 23–29. [Anishchenko A.N. et al. Formation and development of professionally important qualities among cadets in the process of flight training // Voprosy pedagogiki (Questions of Pedagogy). – 2020. – № 3–1. – P. 23–29. In Russian].
3. Ворона А.А. и др. Формирование и развитие профессионально важных качеств летчика у учащихся кадетского корпуса авиационного профиля // Медицинские аспекты безопасности полетов. – 2017. – С. 83–85. [Vorona A.A. et al. Formation and development of professionally important qualities of a pilot among students of the cadet corps of the aviation profile // Medicinskiye aspekty bezopasnosti poletov (Medical aspects of flight safety). – 2017. – P. 83–85. In Russian].
4. Доскин В.А. и др. Психологический тест «САН» применительно к исследованиям в области физиологии труда // Гигиена труда. – 1975. – № 5. – С. 28. [Doskin V.A. et al. Psychological test "SAN" in relation to research in the field of physiology of labor // Gigiena truda (Labor Hygiene). – 1975. – № 5. – P. 28. In Russian].
5. Бодров В.А. Теоретические, методические и организационные основы восстановительной медицины авиации // Профессиональное здоровье летчиков и летное долголетие: тематический научный сборник в/ч 64688 и 7-го ЦНИАГ. – М.: Воениздат. – 1989. – С. 50–59. [Bodrov V.A. Theoretical, methodological and organizational foundations of restorative medicine in aviation // Pilots' professional health and flight longevity: Tematic Scientific Collection of military unit 64688 and the 7th TsNIAG. – Moscow: Military Publishing. – 1989. – P. 50–59. In Russian].
6. Бодров В.А. и др. Медицинский контроль за летным составом в период подготовки и проведения полетов. – М.: Воениздат. – 1987. – 96 с. [Bodrov V.A. et al. Medical control over the flight crew during the preparation and conduct of flights. – Moscow: Military Publishing. – 1987. – 96 p. In Russian].
7. Пономаренко В.А. и др. Динамический врачебный контроль, подготовка к выполнению полетов, особенности врачебно-летной экспертизы и реабилитации летчиков высокоманевренных самолетов. – М.: Воениздат. – 1991. – 80 с. [Ponomarenko V. A. et al. Dynamic medical control, flight preparation, features of medical flight examination and rehabilitation of pilots of highly maneuverable aircraft. – Moscow: Military Publishing. – 1991. – P. 80. In Russian].
8. Красильников Г.Т. и др. Словарь военного авиационного психолога. – Краснодар: Краснодарское высшее военное авиационное училище летчиков имени Героя Советского Союза А.К. Серова. – 2020. – 513 с. [Krasilnikov G.T. et al. Dictionary of a military aviation psychologist. – Krasnodar: Krasnodar Higher Military Aviation Pilot School named after Hero of the Soviet Union Serov. – 2020. – 513 p. In Russian].
9. Смирнов С.Д. Активность, деятельность, личность // Мир психологии. – 2006. – № 3. – С. 11–23. [Smirnov S.D. Activity, activity, personality // Mir psihologii (World of psychology). – 2006. – № 3. – P. 11–23. In Russian].
10. Кашина Ю.В. Интегративная оценка адаптации студентов к учебному процессу // Восточно-Европейский научный журнал. – 2015. – Т. 2. – № 2. – С. 87–93. [Kashina Yu.V. Integrative assessment of students' adaptation to the educational process // Vostochno-Evropeyskiy nauchnyy zhurnal (East European scientific journal). – 2015. – V. 2. – № 2. – P. 87–93. In Russian].
11. Мельник С.Г. Методы коррекции функциональных нарушений у летного состава. Профессиональное здоровье летчиков и летное долголетие: тематический научный сборник в/ч 64688 и 7-го ЦНИАГ. – М.: Воениздат. – 1989. – С. 62–66. [Melnik S.G. Methods for correcting functional disorders in flight personnel. Pilots' professional health and flight longevity: Tematic. Scientific Collection of military unit 64688 and the 7th TsNIAG. – Moscow: Military Publishing. – 1989. – P. 62–66. In Russian].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТОЛА В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

С.М. Крыжановский*, М.А. Самушия, И.К. Иосава, М.А. Берестовой

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

ADAPTOL EFFECTIVENESS IN THE THERAPY OF ANXIETY-DEPRESSIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH SOMATIC PATHOLOGIES: A SYSTEMATIC ANALYSIS

S.M. Kryzhanovskiy*, M.A. Samushia, I.K. Iosava, M.A. Berestovoy

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

* E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Проблема распространенности тревоги и депрессии является актуальной в современном обществе. **Цель** – обзор обобщенных данных по эффективности применения Адаптола в терапии тревожно-депрессивных расстройств при разнообразной соматической патологии с помощью систематического анализа. **Материалы и методы.** Проведен поиск статей в следующих научных базах данных: PubMed, Cochrane, ClinicalTrials, ICTRP, Google Scholar, eLibrary.ru, КиберЛенинка за все время по ключевым словам и/или их комбинациям: «adaptole», «human», «адаптол», «клинические исследования». Отбор источников данных для анализа проводили в три этапа согласно установленным критериям: исследование применения Адаптола в дозе 1000 мг в сутки, курсом четыре и шесть недель у пациентов с соматической патологией и наличие описаний исходов (динамика тревожного, депрессивного синдромов, оценка качества жизни пациентов). Статистический анализ проводили с использованием специализированного программного обеспечения STATA 14.2. Количественные данные (большинство конечных точек) описаны с помощью средних (m) ± стандартная ошибка среднего (SE). Качественные показатели оценивали по частоте (%). Статистически значимыми считались различия $p \leq 0.05$. Для отсутствующих данных была использована процедура Last Observation Carried Forward. **Результаты.** Систематический обзор объединил данные 269 пациентов из девяти исследований. Анализ объединенных данных продемонстрировал статистически значимое уменьшение тревоги через четыре и шесть недель от начала терапии Адаптолом. Отмечалось снижение выраженности реактивной тревоги на 15.9 балла и уровня личностной тревоги на 11 баллов по шкале Спилберга – Ханина. Интенсивность тревоги снизилась на 1.8 балла по шкале HADS. По окончании приема Адаптола произошло улучшение качества жизни пациентов вне зависимости от основной нозологии: показатель физического функционирования увеличился на три балла, показатель психического здоровья – на 4.7 балла по шкале SF-36. **Заключение.** Применение Адаптола оправдано при соматической патологии. Включение Адаптола в схему терапии основного заболевания приводит к значимому снижению уровня тревоги и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: Адаптол, эмоциональные нарушения, тревога, соматические заболевания.

Abstract

In modern society, the problem of anxiety and depression is quite relevant. **Purpose.** To review and to analyze summarized data on Adaptole effectiveness in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with various somatic pathologies. **Materials and methods.** This review is based on pertinent articles retrieved by a systematic search of PubMed, Cochrane, ClinicalTrials, ICTRP, GoogleScholar, eLibrary.ru, CyberLeninka by keywords and/or their combinations: "adaptole", "human", "адаптол", "clinical research". Publication period was unlimited. Data sources for analysis were selected in three stages by the developed criteria: Adaptole intake at dosage 1000 mg per day; four- and six-week course in patients with somatic pathologies; and available descriptions of outcomes (dynamics of anxiety, depressive syndrome, assessment of the quality of life). Statistical analysis was performed with specialized STATA 14.2 software. Quantitative data (most endpoints) were described using means (m) ± standard error (SE). Qualitative data were assessed by frequency in %. Differences $p \leq 0.05$ were considered statistically significant. Last Observation Carried Forward procedure was used for missing data. **Results.** The systematic review has pooled data from 269 patients from nine trials. Assessment of the summarized data demonstrated a statistically significant reduction in anxiety after four and six weeks of therapy with Adaptole. Reactive anxiety decreased by 15.9 points and personal anxiety – by 11 points according to Spielberger-Khanin scale. Anxiety intensity decreased by 1.8 points by HADS scale. At the end of Adaptole therapy, patients had better quality of life regardless of their main nosology: indicators of physical functioning increased by three points, indicators of mental health by 4.7 points according to SF-36 scale. **Conclusion.** Adaptole therapy is recommended to patients with somatic problems. Adaptole therapy, being included into the basic curative course, significantly reduces level of anxiety and, as a result, improves the quality of life of patients.

Key words: Adaptole, emotional disorders, anxiety, somatic diseases.

Ссылка для цитирования: Крыжановский С.М., Самушия М.А., Иосава И.К., Берестовой М.А. Эффективность Адаптола в терапии тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с соматической патологией: систематический анализ. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 43–50.

Депрессия и тревожные расстройства – наиболее часто диагностируемые формы психической патологии. По данным ВОЗ (2022), психическими расстройствами страдают более 500 млн человек, на фоне пандемии COVID-19 распространенность тревожно-депрессивных расстройств выросла на 25%. По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2016), включившего 16 877 человек из различных регионов РФ, распространенность тревоги и депрессии составляет 46.3 и 25.6% соответственно, более трети случаев приходится на клинически значимые нарушения [1, 2].

Психоэмоциональные расстройства, в том числе депрессия и тревога, являются независимыми факторами риска неинфекционных заболеваний и способствуют повышению риска развития такой соматической патологии, как хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [2, 3, 4–6]. В частности, исследование распространенности тревоги среди пациентов с АГ показали, что уровень реактивной тревоги выше «нормы» зарегистрирован у 30.2%, а личностной тревоги – у 30.6% из них [7]. Высокий уровень тревожности в течение первых пяти лет увеличивает риск развития АГ и инсульта, а также риск развития инфаркта миокарда в течение 10 лет [8]. Важным является тот факт, что эмоциональные нарушения изменяют качество жизни пациентов [5, 9–11]. Тревожные расстройства снижают трудоспособность и продуктивность в 2–2.5 раза и почти в два раза увеличивают затраты на медицинское обслуживание. У 39% больных с тревожными расстройствами отмечается нарушение социального функционирования, что проявляется в снижении производительности труда, уменьшении контактов с окружающими, невыполнении повседневных обязанностей [12]. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция психоэмоциональных расстройств, коморбидных различной соматической патологии, является обоснованной.

Цель систематического анализа – обзор обобщенных данных по эффективности применения Адаптола в терапии тревожно-депрессивных расстройств при разнообразной соматической патологии.

Материалы и методы

Проведен поиск статей в следующих научных базах данных: PubMed (<https://www.nlm.nih.gov/>), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/central/>), National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov/), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://www.who.int/ictip/en/>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>), eLibrary.ru (<http://elibrary.ru/>), КиберЛенинка (<http://cyberleninka.ru/>) за все время. На первом этапе была проведена поисковая работа в перечисленных базах данных с использованием ключевых слов и/или их комбинаций: «adapto», «human», «адаптол», «клинические исследования». На втором этапе два исследователя просматривали аннотации и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе был про-



Рис. 1. Схема выбора исследований

веден отбор полных текстов статей на соответствие критериям включения.

Основные критерии соответствия источников литературы для реализации поставленной цели систематического анализа: рандомизированные и нерандомизированные, контролируемые и неконтролируемые исследования, исследования эффективности применения Адаптола в дозе 1000 мг в сутки, курсом четыре и шесть недель у пациентов с соматической патологией и наличие описаний исходов (динамика тревожного, депрессивного синдромов, оценка качества жизни пациентов). В результате поиска в базах данных было найдено 84 исследования. После повторных скринирований было отобрано девять статей по изучению применения Адаптола в дозе 1000 мг в сутки при тревожных и депрессивных синдромах на фоне соматической патологии (рис. 1). В одной из них описано исследование длительностью шесть недель, в остальных восьми – длительностью четыре недели.

Потенциальный риск предвзятости был оценен как высокий, неопределенный, низкий. Для определения риска использовали рекомендации: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins J., 2021) [13]; ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions (Sterne J., 2016) [14]. Процесс проводили вручную для каждого протокола отобранного исследования. Результаты продемонстрированы на рис. 2, 3.

Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Воробьева, 2016	+	+	-	-	-	-
Баранцевич, 2016	+	-	-	-	-	-
Маркин, 2013	×	×	×	×	×	×
Маркин, 2015	×	×	×	×	×	×
Кожокова, 2014	-	-	-	×	×	×
Турсунова, 2011	+	-	-	-	-	-
Лапшина, 2012	+	×	-	-	-	-
Любавская, 2016	×	×	×	×	×	×
Шутеева, 2015	×	×	×	×	×	×

D1 – использование процедуры ослепления
D2 – отклонение от запланированных вмешательств
D3 – неполный перечень полученных данных
D4 – сокрытие в измерении результата
D5 – выборочное предоставление результатов
Overall – общий риск предвзятости

■ Низкий риск ■ Неопределенный риск ■ Высокий риск

Рис. 2. Оценка риска предвзятости для каждого исследования

Анализ интенсивности тревоги и качества жизни оценивали при помощи следующих показателей: баллы шкалы Спилбергера – Ханина, разделов «реактивная тревога» и «личностная тревога»; баллы шкалы Hospital Anxiety and Depression Scale, доменов Anxiety (HADS-A) и Depression (HADS-D); баллы шкалы оценки качества жизни Short Form-36 (SF-36), разделов «физическое функционирование» и «психическое здоровье».

Статистический анализ проводили с использованием специализированного программного обеспечения STATA 14.2 (Copyright 1985–2015 StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA). Количественные данные (большинство конечных точек) описаны с помощью средних (m) $\pm$ стандартная ошибка среднего (SE). При непосредственном отсутствии в публикации показателя SE его рассчитывали исходя из имеющихся в публикации данных. Качественные показатели оценивали по частоте (%). Статистическая значимость формально рассчитана из гипотезы H_0 :

$ES = 0$, где ES – величина эффекта. Степень неоднородности оценивали визуально с помощью древовидного графика и расчетного коэффициента I^2 с использованием следующей интерпретации неоднородности: 0–25% – гомогенные исследования, 25–50% – низкая степень гетерогенности, 50–75% – умеренная и более 75% – высокая степень гетерогенности. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0.05$. В связи с тем что при анализе литературных источников не нашлось достаточно данных, чтобы провести анализ конечных точек через шесть недель терапии, была использована процедура Last Observation Carried Forward (LOCF).

Результаты

Согласно критериям соответствия в анализ вошли девять исследований: два рандомизированных, пять контролируемых, два неконтролируемых. Анализ объединил данные 269 пациентов с ИБС, цереброваскулярной болезнью, СД, панкреатитом, цервикогенной головной болью в сочетании с эмоциональными нарушениями, которые прошли курс терапии Адаптолом. Исследования максимально соответствовали критериям включения, исключения, наличия конечных точек. Во всех отобранных исследованиях были использованы валидированные шкалы и методики для диагностики эмоциональных нарушений и контроля терапии. Основные характеристики включенных исследований и популяции пациентов (количество включенных пациентов, половой состав, возраст, результаты тестирования по шкалам оценки эмоционального статуса) представлены в табл. 1.

Влияние Адаптола на уровень тревожности

Реактивную и личностную тревожность оценивали по шкале Спилбергера – Ханина на момент начала и по окончании терапии. Динамика реактивной тревожности оценена в шести исследованиях [16–18, 20, 22, 23]. Средний балл по всем исследованиям составил 54.2, что является показателем высокого уровня выраженности тревоги. Все исследования продемонстрировали снижение уровня реактивной тревоги к концу исследования (табл. 1). Во всех исследованиях пациенты перешли в группу с низким уровнем выраженности тревоги. В объединенный анализ не вошло одно исследование [22] в связи с недостаточностью имеющихся

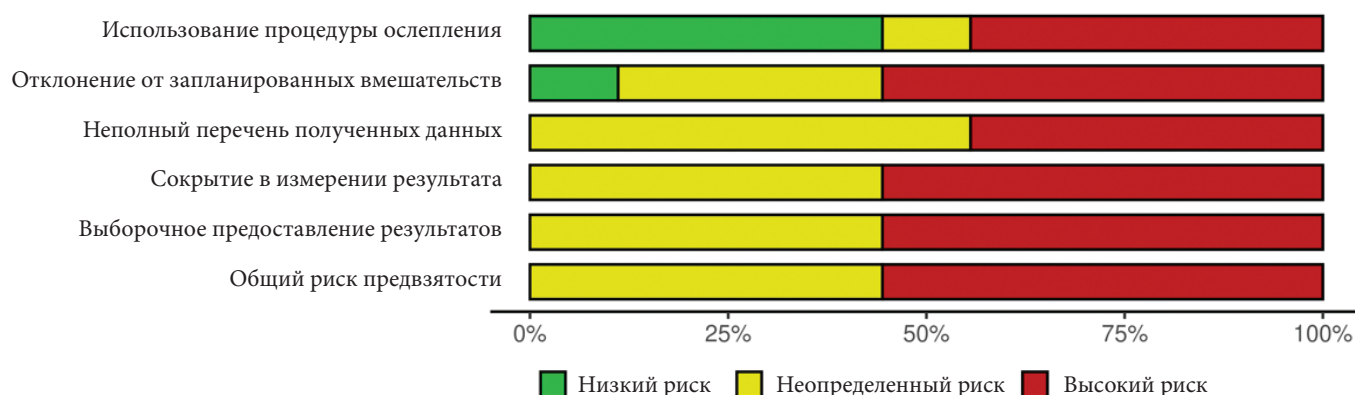


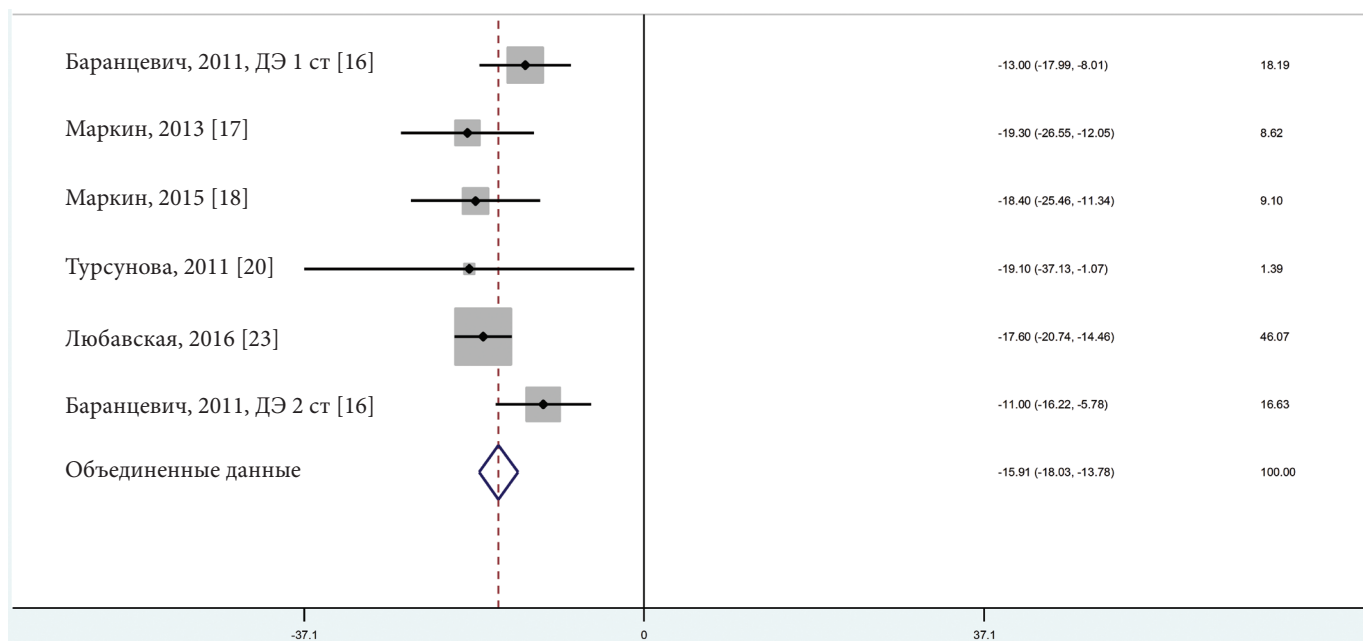
Рис. 3. Суммарный риск предвзятости для всех включенных исследований

Основные характеристики исследований и популяции, включенных в систематический анализ

Оцениваемая характеристика	Воробьева О.В., 2016 [15]	Баранцевич Е.Р., 2011 [16]	Маркин С.П., 2013 [17]	Маркин С.П., 2015 [18]	Кожокова Л.З., 2014 [19]	Турсунова К.Б., 2011 [20]	Лаппина Л.А., 2008 [21]	Любавская С.С., 2016 [23]	Шутеева Т.В., 2015 [22]
Дизайн исследования	Открытое сравнительное рандомизированное	Открытое контролируемое	НИ	НИ	Контролируемое	Рандомизированное	Нерандомизированное контролируемое	Контролируемое нерандомизированное	Контролируемое нерандомизированное
Соматическая патология	ХИГМ	ХИГМ	ИБС	СД	ИБС	ЦГБ	ИБС	Панкреатит	ОНМК
Длительность исследования, недель	6	4	4	4	4	4	4	4	4
Количество пациентов, n	29	35	29	19	42	30	40	20	25
Возраст, годы, $m \pm SD^3$	НД	НД	49.7 ± 2.8	57.4 ± 4.7	52	38.0 ± 2.8	56.2 ± 1.8	НД	НД
Женщины, n (%)	18 (62)	20 (57)	НД	НД	11 (26)	НД	18 (45)	НД	НД
Шкала Спилберга – Ханина, реактивная тревога, баллы, $m \pm SD^*$	НД	ДЭ 1-й ст. $44 \pm 10.5 / 31 \pm 9.8$ ДЭ 2-й ст. $52 \pm 11.3 / 41 \pm 10.1$	$44.6 \pm 3.7 / 25.3 \pm 3.4$	$44.8 \pm 1.7 / 26.4 \pm 3.6$	НД	$50.2 \pm 9.2 / 31 \pm 7.3$	НД	$60.2 \pm 1.2 / 42.6 \pm 1.6$	$51.6 / 41.4$
Шкала Спилберга – Ханина, личностная тревога, баллы, $m \pm SD^*$	НД	ДЭ 1-й ст. $41 \pm 11.2 / 37 \pm 10.5$ ДЭ 2-й ст. $48 \pm 10.9 / 42 \pm 10.3$	$43.5 \pm 4.1 / 26.7 \pm 4.2$	$47.4 \pm 1.6 / 27.8 \pm 4$	НД	НД	НД	$59.7 \pm 1.9 / 45.6 \pm 1.9$	$48.6 / 40.1$
HADS-A ³ , баллы, $m \pm SD^*$	$13.9 \pm 0.7 / 7.4 \pm 2.7$	НД	НД	НД	$9.42 \pm 0.49 / 8.04 \pm 0.25$	НД	НД	$13.6 \pm 1.8 / 7.8 \pm 0.8$	НД
HADS-D ⁶ , баллы, $m \pm SD^*$	$7.06 \pm 0.85 / 6.79 \pm 1.41$	НД	НД	НД	$6.62 \pm 0.52 / 6.42 \pm 0.39$	НД	НД	НД	НД
SF-36 ⁷ , физическое здоровье, баллы, $m \pm SD^*$	$50.3 / 63.6$	$43.5 \pm 1.06 / 45.85 \pm 0.82$	НД	НД	НД	НД	$41.8 \pm 1.64 / 46.6 \pm 1.5$	НД	НД
SF-36, психическое здоровье, баллы, $m \pm SD^*$	$45 / 66.6$	$49.7 \pm 0.75 / 53.5 \pm 0.75$	НД	НД	НД	НД	$48.1 \pm 2.1 / 59.6 \pm 1.04$	НД	НД

Примечание. НИ – наблюдательное исследование; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ЦГБ – цервикогенная головная боль; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36 – Short Form-36; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

* Данные, полученные при включении пациентов в исследования / данные, полученные в конце наблюдения.



Примечание. ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

Рис. 4. Динамика реактивной тревожности по шкале Спилберга – Ханина. Гетерогенность $I^2 = 31.1\%$

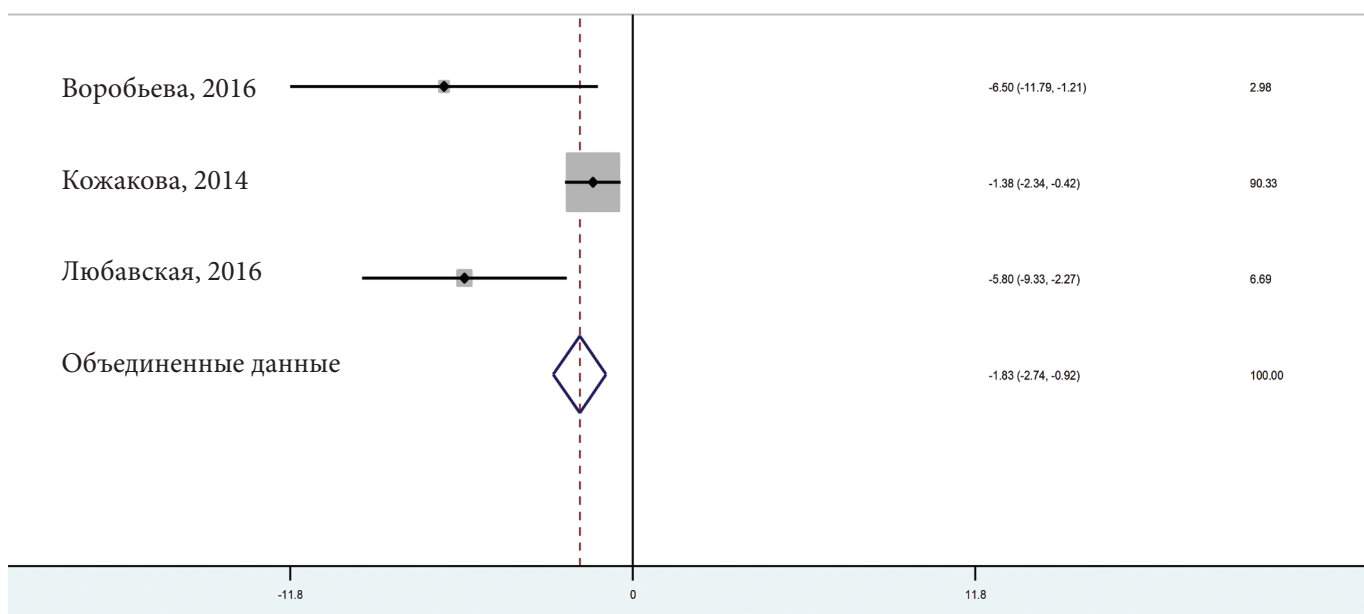


Рис. 5. Динамика тревожности по шкале HADS-A. Гетерогенность $I^2 = 77.0\%$

данных. Статистический анализ ES показал значимое снижение выраженности реактивной тревоги во всех исследованиях. В общей популяции количество баллов по шкале Спилбергера – Ханина уменьшилось на 15.9 балла к окончанию приема Адаптола, что является статистически значимым ($p < 0.0001$) (рис. 4).

Динамика личностной тревоги оценена в пяти исследованиях [16–18, 22, 23]. Исходный уровень личностной тревожности по всем исследованиям составил 51.6 балла, что свидетельствует об уровне выраженной тревоги. Все исследования продемонстрировали снижение уровня личностной тревоги к концу приема Адаптола. Объединенный анализ показал достоверное уменьшение выраженности личностной тревоги на 11 баллов ($p = 0.001$).

Влияние Адаптола на выраженность тревоги и депрессии

Шкалу HADS использовали для оценки выраженности тревоги в трех исследованиях [15, 19, 23]. Средний балл по анализируемым исследованиям составил 10.9, что соответствует субклинической тревоге. Статистический анализ SE баллов по шкале HADS-A показал достоверное уменьшение выраженности тревоги на 1.8 балла ($p < 0.0001$) (рис. 5). Из них в двух исследованиях продемонстрировано снижение уровня тревоги с клинически выраженной до субклинической [15, 23] (табл. 1).

Шкалу HADS использовали для оценки выраженности депрессии в двух исследованиях [15, 19], оба продемонстрировали незначительное снижение уровня депрессии (табл. 1).

Оценка влияния Адаптола на качество жизни

Качество жизни с помощью опросника SF-36 (в категориях «физическое функционирование» и «психическое здоровье») оценивали в трех исследованиях [15, 16, 21]. К концу терапии Адаптолом во всех исследованиях зафиксировано увеличение количества

баллов в разделе «физическое функционирование», но из объединенного анализа была исключено одно исследование [15] в связи с недостаточностью имеющихся данных. Было продемонстрировано увеличение количества баллов в разделах «физическое функционирование» и «психическое здоровье» к концу терапии Адаптолом в двух исследованиях [16, 21] (табл. 1). Статистический анализ SE баллов физического функционирования по опроснику SF-36 показал улучшение на три балла ($p < 0.0001$) и психического здоровья по опроснику SF-36 – улучшение на 4.7 балла ($p < 0.0001$) (рис. 6, 7).

Анализ объединенных данных трех исследований [15, 16, 23] по изучению безопасности применения Адаптола с включением 84 пациентов продемонстрировал следующие нежелательные явления: двое больных отмечали сонливость в первую неделю приема Адаптола, которая затем регрессировала [15]. У двух больных на 2–5-й дни приема Адаптола появились явления невыраженной диспепсии (горечь во рту, изменение консистенции и увеличение кратности стула), после временной отмены препарата эти явления регрессировали, далее при возобновлении приема нежелательные явления не возникали [16]. Десять пациентов отмечали горечь во рту сразу же после приема препарата, у одного пациента было головокружение в первые 10 дней, которое в дальнейшем прекратилось [23]. Данных о прекращении приема препарата в этих источниках не приведено.

Обсуждение

Препарат Адаптол зарегистрирован на территории РФ (номер РУ: ЛС-001756 от 07.07.2011, владелец РУ АО «Олайнфарм», Латвия) для лечения неврозов и неврозоподобных состояний (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх), улучшения переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов;

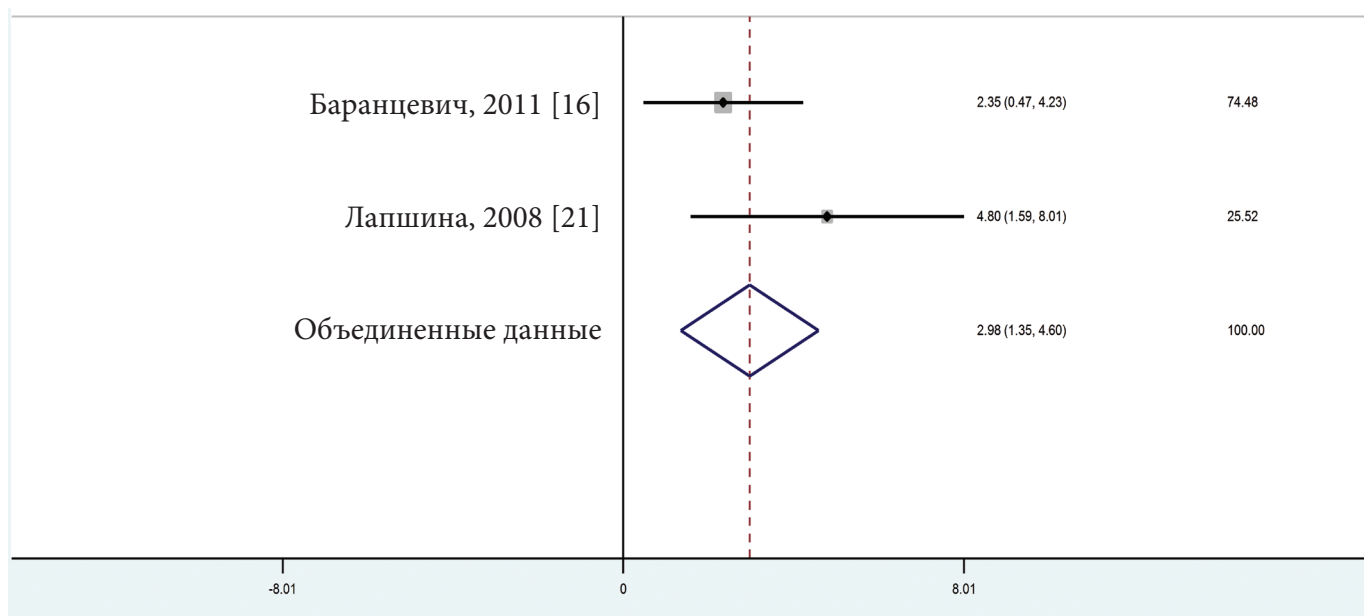


Рис. 6. Динамика баллов домена физического функционирования по опроснику SF-36. Гетерогенность $I^2 = 39.8\%$

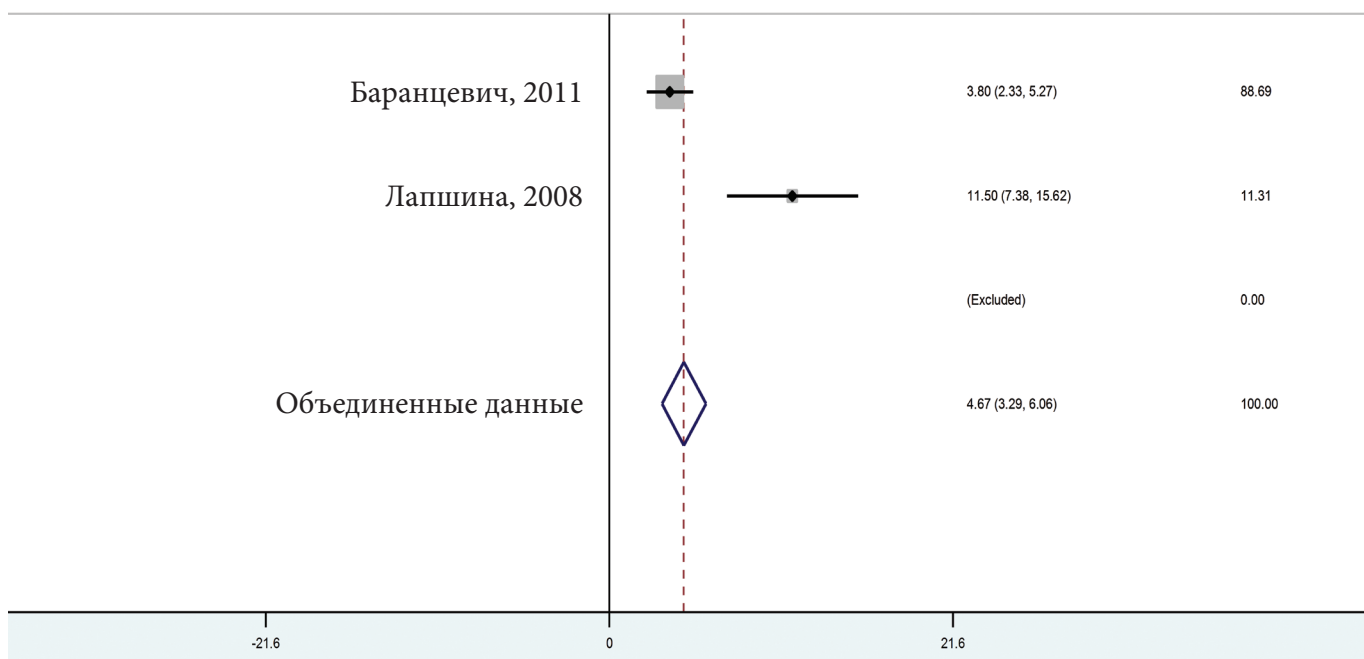


Рис. 7. Динамика баллов домена психического здоровья по опроснику SF-36. Гетерогенность $I^2 = 91.6\%$

кардиалгии различного генеза (не связанной с ИБС), а также никотиновой абстиненции (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака). Действующим веществом Адаптола является тетраметилтетраазибиклооктандион, который по химической структуре близок к естественным метаболитам организма. Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на зоны гипоталамуса, отвечающие за эмоциональные проявления, а также оказывает действие на все четыре основные нейромедиаторные системы – ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адрено-

блокирующего действия. Благодаря этим эффектам устраняются или ослабляются беспокойство, тревога, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений.

Систематический обзор объединил данные 269 пациентов из девяти исследований. Проведенный анализ показал эффективность применения Адаптола для терапии эмоциональных нарушений, связанных с различной соматической патологией, продемонстрировал статистически значимое уменьшение тревоги через четыре и шесть недель от начала терапии Адаптолом. Отмечено снижение выраженности реактивной тревоги

на 15.9 балла и уровня личностной тревоги на 11 баллов по шкале Спилбергера – Ханина. Интенсивность тревоги снизилась на 1.8 балла по шкале HADS. По окончании приема Адаптола произошло улучшение качества жизни пациентов вне зависимости от основной нозологии: показатель физического функционирования увеличился на три балла, показатель психического здоровья – на 4.7 балла по шкале SF-36. Полученные результаты подтверждают выводы более ранних исследований о связи качества жизни с уровнем эмоциональных нарушений [12].

Следует заметить, что исследования, включенные в анализ, имели высокую степень гетерогенности. Вероятно, это связано с большим количеством включенных нерандомизированных исследований. В связи с этим для более объективной оценки динамики тревоги и депрессии необходимо проведение рандомизированных клинических исследований с включением большого количества респондентов.

Заключение

Результаты проведенного анализа позволяют утверждать, что применение Адаптола оправдано при тревожных расстройствах у пациентов с соматической патологией. Включение Адаптола в схему терапии основного заболевания приводит к значимому снижению уровня тревоги, что сопровождается улучшением качества жизни пациентов.

Литература

1. World Health Organization, 2022. URL: www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide.
2. Шальнова С.А. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 12. – С. 53–60. [Shal'nova S.A. et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study) // Terapevtichesky arkhiv (Therapeutic Archive). – 2014. – V. 86. – № 12. – P. 53–60. In Russian] doi: 10.17116/terarkh2014861253-60.
3. Незнанов Н.Г. и др. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 12. – С. 122–132. [Neznanov N.G. et al. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation // Terapevtichesky arkhiv (Therapeutic Archive). – 2018. – V. 90. – № 12. – P. 122–132. In Russian] doi: 10.26442/00403660.2018.12.000019.
4. Кожокар К.Г. и др. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 58–62. [Kozhokar K.G. et al. The influence of psychosocial factors on the development of ischemic heart disease and acute coronary syndrome // Cardiovasculyarnaya terapiya i profilaktika (Cardiovascular Therapy and Prevention). – 2016. – V. 15. – № 3. – P. 58–62. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-3-58-62.
5. Медведев В.Э. Современные направления исследований в психосоматической медицине (по итогам Конгресса Ассоциации европейских психиатров) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2. – С. 100–102. [Medvedev V.E. Modern trends in research in psychosomatic medicine (according to the results of the Congress of the Association of European Psychiatrists) // Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika (Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics). – 2011. – № 2. – P. 100–102. In Russian].
6. Фишман Б.Б. и др. Особенности клинической картины тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 156–158. [Fishman B.B. et al. Features of the clinical picture of anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension // Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova (Bulletin of the I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy). – 2005. – V. 6. – № 4. – P. 156–158. In Russian].
7. Штарик С.Ю. Взаимосвязь повышенного уровня тревоги и артериальной гипертонии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 2. – С. 69–73. [Shtarik S.Yu. The relationship between increased levels of anxiety and arterial hypertension // Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii (Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology). – 2010. – № 2. – P. 69–73. In Russian].
8. Гафаров В.В. и др. Генетические маркеры личностной тревожности как один из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (программа ВОЗ "MONICA", подпрограмма "MONICA-психосоциальная") // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 4. – С. 47–51. [Gafarov V.V. et al. Genetic markers for trait anxiety as one of the risk factors for cardiovascular diseases (WHOMONICA program, MONICA-Psychosocial subprogram) // Terapevticheskii arkhiv (Therapeutic Archive). – 2013. – V. 85. – № 4. – P. 47–51. In Russian].
9. Сулайманова М.Р. Тревожно-депрессивный синдром при хронических соматических заболеваниях // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2013. – Т. 13. – № 7. – С. 183–187. [Sulaymanova M.R. Anxiety and depressive syndrome in chronic somatic diseases // Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta (Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University). – 2013. – V. 13. – № 7. – P. 183–187. In Russian].

10. Гуляевская Н.В. и др. Анализ уровня тревоги, депрессии и качества жизни у лиц эндокринологического профиля // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 1. – № 3. – С. 63–69. [Gulyaevskaya N.V. et al. Analysis of the level of anxiety, depression and quality of life in individuals with an endocrinological profile // Nauchny vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University). – 2021 – Т. 1. – № 3. – P. 63–69. In Russian].
11. Капустенская Ж.И. и др. Тревожные и депрессивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста с хронической церебральной ишемией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90. – № 7. – С. 186–188. [Kapustenskaya Zh.I. et al. Anxiety and depressive disorders in elderly and senile patients with chronic cerebral ischemia // Sibirsky meditsinsky zhurnal (Siberian Medical Journal) (Irkutsk). – 2009. – Т. 90. – № 7. – P. 186–188. In Russian].
12. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 22. – С. 2–7. [Starostina E.G. Generalized anxiety disorder and anxiety symptoms in general medical practice // Russky meditsinsky zhurnal (Russian Medical Journal). – 2004. – V. 12. – № 22. – P. 2–7. In Russian].
13. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane; URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
14. Sterne J.A.C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions // BMJ. – 2016. – V. 355. – i4919.
15. Воробьева О.В. и др. Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Адаптол в терапии тревожно-астенических расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 3. – С. 20–24. [Vorob'eva O.V. et al. An open comparative observational study of the efficacy and safety of adaptol in anxiety-asthenic disorders in patients with chronic cerebral ischemia // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). – 2016. – Т. 116. – № 3. – P. 20–24. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20161163120-24.
16. Баранцевич Е.Р. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 9–2. – С. 68–72. [Barantsevich E.R. et al. Clinical-neurophysiological study of efficacy of adaptol in discirculatory encephalopathy // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). – 2011. – V. 111. – № 9–2. – P. 68–72. In Russian].
17. Маркин С.П. и др. Лечение тревожных расстройств у постинфарктных больных // CardioСоматика. – 2013. – № S1. – С. 65–66. [Markin S.P. et al. Treatment of anxiety disorders in postinfarction patients // KardioSomatika (CardioSomatics). – 2013. – № S1. – P. 65–66. In Russian].
18. Маркин С.П. Неврозоподобные расстройства при сахарном диабете // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2015. – № 59. – С. 86–89. [Markin S.P. Neurotic disorders of diabetes mellitus // Nauchno-meditsinsky vestnik Tsentralnogo Chernozemya (Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye). – 2015. – № 59. – P. 86–89. In Russian].
19. Кожокова Л.З. и др. Возможности адаптола в лечении больных стенокардией I–III функционального класса // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7. – № 2. – С. 31–38. [Kozhokova L.Z. et al. The opportunities of adaptol in treatment of patients with angina i–iii functional classes // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery). – 2014. – V. 7. – № 2. – P. 31–38. In Russian].
20. Турсунова К.Б. и др. Применение адаптола у пациентов с хронической цервикогенной головной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 6. – С. 68–69. [Tursunova K.B. et al. The use of adaptol in patients with chronic cervicogenic headache // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). – 2011. – V. 111. – № 6. – P. 68–69. In Russian].
21. Лапшина Л.А. и др. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врачебная практика. – 2008. – Т. 1. – С. 23–29. [Lapshina L.A. et al. Adaptol correction of psychopathological manifestations and oxidative stress in patients with myocardial infarction // Vrachebnaya praktika (Medical practice). – 2008. – V. 1. – P. 23–29. In Russian].
22. Шутеева Т.В. Способы медикаментозной коррекции невротических и психовегетативных расстройств при острых нарушениях мозгового кровообращения // Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход. – 2015. – С. 301–303. [Shuteeva T.V. Methods of medical correction of neurotic and psycho-vegetative disorders in acute cerd circulation disorders // Psychology of health and disease: a clinical and psychological approach. – 2015. – P. 301–303. In Russian].
23. Lyubavskaya S.S. et al. Complex therapy of chronic pancreatitis complicated by anxio-depressive disorders in railroad workers // Research Results in Pharmacology. – 2016. – V. 2. – № 4. – P. 73–86. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-73-86.

КОМОРБИДНОСТЬ ПАТОЛОГИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Т.А. Коновалова*, М.В. Козлова

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

THE COMORBIDITY OF SALIVARY GLAND PATHOLOGY AND ACID-DEPENDENT DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

T.A. Konovalova*, M.V. Kozlova

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

* E-mail: konovalovatanya1@gmail.com

Аннотация

Одной из наиболее часто встречаемых патологий желудочно-кишечного тракта являются кислотозависимые заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (HP). Эпидемиологические показатели распространенности данного микроорганизма обуславливают высокую частоту возникновения осложнений со стороны организма, в том числе органов полости рта. В статье рассмотрены вопросы физиологии и функций слюнных желез, влияние изменений биохимических показателей слюны, связанных с развитием гипосаливации и ксеростомии, на стоматологический статус у пациентов с HP-инфекцией.

Ключевые слова: слюнные железы, гипосаливация, ксеростомия, сиаладеноз, кислотозависимые заболевания, хеликобактер.

Abstract

One of the most common pathologies of the gastrointestinal tract is acid-dependent diseases associated with *Helicobacter pylori* (HP). Epidemiological prevalence of this microorganism is responsible for high incidence of complications in the organism, including the oral cavity. The authors discuss issues of salivary gland physiology and function, influence of changes in the biochemical indices of saliva caused by hyposalivation and xerostomia at the dental status in patients with HP infection.

Key words: salivary glands, hyposalivation, xerostomia, sialadenosis, acid-dependent diseases, *Helicobacter pylori*.

Ссылка для цитирования: Коновалова Т.А., Козлова М.В. Коморбидность патологии слюнных желез и кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 51–56

Введение

Заболевания слюнных желез (СЖ) занимают весомую долю среди патологии органов ротовой полости и выявляются на приеме у стоматолога-хирурга в 11.7% случаев [1, 2].

Еще в 1956 г. Rauch ввел термин «сиаладеноз (сиалоз)», указывающий на отсутствие в генезе воспалительного компонента и выражающийся гипертрофией СЖ с угнетением секреторной функции [3]. В.С. Коваленко (1969), И.Ф. Ромачева (1973) в своих работах применяли такие понятия, как «сиалопатия» и «реактивно-дистрофический процесс». Механизмом развития в такой ситуации А.И. Рыбаков и Г.В. Ванченко (1978) считали нарушения в микроциркуляторном русле желез вследствие интоксикации органа, приводящие к ишемии и структурной перестройке железистой ткани.

А.В. Щипский (2002) в ходе исследований установил, что дистрофические изменения могут являться результатом врожденных аномалий в строении протоковой системы СЖ, которые при сбое в работе системы гомеостаза дают начало развитию сиаладенита [3]. В большинстве случаев патологическому воздействию подвержены околоушные слюнные железы (ОУСЖ) ввиду нервно-гуморальной взаимосвязи с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) [4].

Важную роль в возникновении сиалоза имеют системные нарушения, в том числе в работе органов пищеварения [5]. Одной из наиболее распространенных болезней ЖКТ явля-

ются кислотозависимые заболевания (КЗ), ассоциированные с *Helicobacter pylori* (HP), которые встречаются у 78.5% населения РФ [6, 7]. На сегодняшний день этот вид инфекции занимает первое место в мире среди хронических [8]. Широкое распространение и, как правило, бессимптомное течение обуславливают возникновение функциональных нарушений в работе СЖ, что, в свою очередь, запускает механизм патологических процессов органов ротовой полости [9, 10].

Е.Н. Таболова (2006), Я.Я. Мазурова (2011) установили, что, несмотря на успешное проведение и совершенствование схем эрадикационного лечения ЖКТ, HP обнаруживается в зубодесневых карманах, биоптате слизистой десны, зубном налете [11, 12]. В этих случаях полость рта рассматривается как вторичный резервуар инфекции и может вызывать реинфицирование слизистой оболочки пищеварительного тракта [12, 13].

Именно поэтому диагностика состояния СЖ при нарушениях в работе ЖКТ важна для профилактики развития осложнений заболеваний органов ротовой полости.

Цель работы – мониторинг взаимосвязи между патологией больших слюнных желез (БСЖ) и КЗ ЖКТ, ассоциированными с HP, по данным литературных источников.

Материалы и методы

Поиск информации по изучаемой тематике был осуществлен с использованием интернет-платформ Google Scholar, PubMed

и eLibrary по ключевым словам «слюнные железы», «гипосаливация», «ксеростомия», «сиаладеноз», «кислотозависимые заболевания», «хеликобактер». За период с 1960 г. до октября 2022 г. идентифицировано 560 работ. В ходе анализа данных из обзора исключены 504 научных исследования, не соответствующих заданным параметрам: неполный текст, повторяющиеся данные, недостоверные источники. Оставшаяся 61 статья соответствует следующим основным тематикам: физиологическая роль БСЖ и их функция, изменение биохимических показателей слюны, развитие сиаладенозов и связанных с ними заболеваний твердых тканей, пародонта и слизистой оболочки рта (СОР) у пациентов с КЗЗ ЖКТ, ассоциированными с НР.

Результаты

Три основных отдела пищеварительной системы – передний, средний и задний – обладают морфологическим и функциональным сродством. К переднему относятся органы полости рта, выполняющие роль в механической и частично химической обработке пищи, благодаря секреции СЖ [14].

Железы представляют собой систему выводных протоков и концевых (секреторных) отделов, формирующих основной объем слюны [15, 16]. Секрет трех пар больших (околоушной, поднижнечелюстной, подъязычной) и множества мелких СЖ, смешиваясь в полости рта с микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, пищевыми остатками, различными клеточными компонентами и содержимым зубодесневых карманов, формирует смешанную слюну [17–21].

В 1977 г. Ю.А. Петровичем и соавт. было введено понятие «гематосаливарный барьер» (ГСБ), который обеспечивает относительное постоянство ротовой жидкости [22]. Его структурными компонентами являются эндотелий кровеносных сосудов, клетки секреторного отдела и выводных протоков СЖ, а также миоэпителиальные клетки, сокращение которых обеспечивает выделение секрета [23]. Таким образом, ГСБ в случае метаболического дисбаланса способен распределять биологически активные вещества между кровью и слюной [24].

Ацинусы СЖ обвиты густой сетью мелких кровеносных сосудов. При сокращении венул повышается давление в капиллярах, что обеспечивает выход веществ, необходимых бокаловидным клеткам для продукции секрета [25, 26]. На основе исследований В.М. Покровского (2003) выявлено, что большую часть объема смешанной слюны продуцируют ОУСЖ (до 26%) [27].

На первом этапе при стимулировании α -адренорецепторов ацинарных клеток и мускариновых холинорецепторов запускается внутриклеточный кальций-зависимый механизм и образуется первичный изотонический секрет, электролитический состав которого близок к сывороточной части крови [15, 28, 29].

На следующем этапе посредством индукции β -адренорецепторов синтезируются белки слюны вследствие активности в большей степени секреторных клеток протоковой системы СЖ [17, 30]. Окончательный состав вырабатываемого секрета зависит от концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови, нервной регуляции, воздействия гормонов и т.д. [29, 31]. Стимуляция слюноотделения приводит к активации преимущественно ОУСЖ (более 50%) с пониженной вязкостью, высоким содержанием секреторных иммуноглобулинов и пищеварительных ферментов [15].

Доказано, что слюна на 99% состоит из воды, а также имеет в своем составе муцины, амилазу, липазу, мальтазу, лизоцим, кальциевые, калиевые и натриевые соли, фосфаты, ДНКазу, РНКазу, секреторные иммуноглобулины класса А, G и др. [17, 32]. Благодаря богатому биохимическому составу осу-

ществляется ряд важных функций, обеспечивающих гомеостаз организма: секреторная и связанная с ней пищеварительная, защитно-трофическая, рекреторная, инкреторная, регуляторная. Слюна участвует в формировании пищевого комка, устранении остатков пищи и частичном расщеплении белков и углеводов. Кроме того, железы синтезируют гормоноподобные вещества, такие как фактор роста нервов, инсулиноподобные, паротин, эпидермальный фактор роста [15, 33]. Входящие в состав ионы Са, F и P принимают активное участие в процессах реминерализации эмали [17, 34].

Важным показателем смешанной слюны является уровень pH, который в полости рта в норме поддерживается в пределах 6.8–7.4, но может изменяться под воздействием эндогенных и экзогенных факторов [35].

К.М. Гавриков (1998) установил, что водородный показатель каждой из пар БСЖ отличается между собой: так, в паротидном секрете он равен 5.8 [30]. Согласно А.Б. Денисову (2003), кислотно-щелочной баланс напрямую зависит от скорости слюноотделения – при стимуляции он возрастает [22]. Еще одним важным свойством является буферная емкость при участии систем (бикарбонатной, фосфатной и белковой), которые служат для нейтрализации действия кислот [15, 34].

НР по современным представлениям рассматривается в качестве основного этиологического звена развития КЗЗ и обнаруживается у пациентов как в слизистой ЖКТ, так и, несмотря на успешно проведенную эрадикационную терапию, в ротовой полости [11, 12, 36].

Важным фактором вирулентности этого микроорганизма является наличие жгутиков, чем объясняется высокая степень колонизации. Эта бактерия способна выживать в кислой среде благодаря расщеплению уреазой мочевины с образованием аммиака [37].

НР обладает наиболее выраженной активностью при температуре +37 °C и pH, равном 6–7. Таким образом, ротовая полость выступает идеальной средой для размножения патогенных штаммов [35]. В 1998 г. Г.В. Гавриков в ходе эксперимента обнаружил, что при водородном показателе смешанной слюны, равном 2.0, возможно выполнение функций желудочного сока вследствие развития компенсационного механизма [30].

Установлено, что у людей с заболеваниями органов пищеварения в результате системной реакции организма первично развивается сиаладеноз по интерстициальному типу [38], в дальнейшем – гипертрофия СЖ и, как следствие, ухудшение функциональной активности, что ведет к активации условно-патогенной микрофлоры с трансформацией сиалолаза в сиаладенит [32]. Происходит снижение содержания IgA, что способствует беспрепятственному прикреплению микроорганизмов в полости рта, а также адсорбции антигенных комплексов на СОР с последующим распространением в ток крови [39].

Доказано, что при сопутствующей патологии ЖКТ, ассоциированной с НР-инфекцией, развиваются функционально-дистрофические процессы в БСЖ, приводящие к гипосаливации [40–42]. Возникает ксеростомия, которая, по данным Д.В. Дубова (2020), в 70% случаев является следствием угнетения нестимулированного слюноотделения. Клинически она проявляется сухой, легко ранимой СОР, дисфагией, множественными повреждениями твердых тканей зубов, жжением и активацией актиномикотической флоры [43].

Научные труды, посвященные этиологии синдрома сухого рта, указывают на взаимосвязь его развития с заболеваниями ЖКТ [44]. Также одной из причин может выступать прием

некоторых групп лекарственных препаратов, которые используются гастроэнтерологами в лечении КЗЖ [45].

Согласно научным исследованиям зарубежных и российских авторов, установлена взаимосвязь КЗЖ ЖКТ и СОР [46, 47]. По данным проведенного стоматологического обследования, при НР-инфекции вследствие недостаточного количества и связанного с ним нарушения трофической и защитной функций слюны могут возникать десквамативный глоссит, рецидивирующий афтозный стоматит, лейкоплакия, кандидоз [48]. Частыми жалобами являются изменение вкуса, жжение языка и СОР, появление трещин, язв, эрозий как в полости рта, так и на красной кайме губ [10, 49].

Воздействие вирулентных штаммов НР вызывает местную воспалительную реакцию из-за сокращения продукции секреторного иммуноглобулина в смешанной слюне и увеличения концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и др. Изменение этих показателей приводит к смещению уровня pH слюны в кислую сторону и нарушению ее буферной емкости [50].

Доказано, что изменения, возникающие в полости рта в ответ на патологические процессы в гастроудоденальной зоне, напрямую связаны с проницаемостью ГСБ [20, 26]. При усилении активного и пассивного транспорта у пациентов с КЗЖ, такими как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, снижается объем саливации, отмечается увеличение концентрации аминокислот и общего белка, уровня сахара и мочевины, повышается активность кислой фосфатазы [51], происходит ослабление защитных механизмов и процессов реминерализации эмали на фоне перемены биохимических показателей слюны, которая приобретает свойства деминерализующей системы [28].

А.А. Исмоилов и соавт. (2003), Н.В. Булкина и соавт. (2007) установили, что воспалительные заболевания пародонта, возникающие при болезнях ЖКТ, сопровождаются нарушением клеточного обновления эпителиальных клеток слизистой оболочки десны и проявляются преимущественно в генерализованной форме у 92–100% пациентов с эрозивными поражениями гастроудоденальной области [52, 53]. По данным ряда научных работ, частота встречаемости гингивита и пародонтита в два-три раза больше у людей с патологией органов пищеварительного тракта [11].

По современным представлениям, пародонтит рассматривается не только как локальный процесс, этиологически связанный с большим количеством зубных отложений на поверхности коронок зубов, но и как реакция организма в целом на бактериальную инвазию [54]. С.П. Ярова и соавт. (2014) заявляют о том, что при наличии НР-инфекции заболевания пародонта прогрессируют и протекают в наиболее агрессивной форме [55]. Кроме того, в патогенезе КЗЖ ключевым звеном является нейроэндокринный дисбаланс, приводящий к снижению синтеза ИЛ, влияющих на возникновение и прогрессирование заболеваний пародонта [56].

Еще в 1977 г. А.П. Левицкий и соавт. установили влияние гипосаливации и ксеростомии на состояние слизистой желудка, которое проявлялось угнетением его секреторной функции и кислотности желудочного сока [57]. В то же время КЗЖ ЖКТ непосредственно приводят к изменению количественного и качественного состава слюны из-за нарушения процессов де- и реминерализации [58]. Вследствие происходящих изменений показателей ротовой жидкости в 100% случаев при наличии гастроудоденальной патологии увеличивается интенсивность кариозного процесса [59, 60].

Р.С. Степаненко и соавт. (2010) в ходе проведения научных исследований выявили, что удаление БСЖ, преимущественно околоушных и поднижнечелюстных, вызывает функциональные сбои в работе ЖКТ [61].

Н.Е. Духовская и соавт. в своих работах отразили существенное влияние секреторной функции желудка на характер образования зубного налета, вследствие увеличения которого происходит усиление активности патогенной микрофлоры, что угнетает местный иммунитет и способствует ухудшению кариесогенной ситуации в полости рта [60].

Таким образом, формируется «порочный круг»: в результате нарушения секреции желудочного сока развивается гипосаливация, увеличивается количество клеточных элементов, участвующих в патогенезе воспалительно-дистрофических процессов, а также накопление зубного налета с НР [11, 12].

Все вышеперечисленные изменения в ротовой полости свидетельствуют о большой степени вовлеченности БСЖ при КЗЖ ЖКТ, ассоциированных с НР-инфекцией.

Заключение

В результате изучения литературных данных по ключевым словам «слюнные железы», «гипосаливация», «ксеростомия», «кислотозависимые заболевания», «хеликобактер» были отобраны статьи, указывающие на физиологические и патогенетические механизмы связи между функциональными нарушениями СЖ, проявляющимися в полости рта в виде ксеростомии и связанных с ней заболеваний твердых тканей зуба, пародонта, СОР, и КЗЖ ЖКТ, ассоциированными с НР. Несмотря на коморбидность патологии между БСЖ и ЖКТ, вопрос диагностики, профилактики и лечения является недостаточно изученным, что обуславливает необходимость дальнейших исследований для выработки единой схемы ведения пациентов с данной патологией.

Литература

1. Афанасьев В.В. и др. Анализ заболеваний слюнных желез по данным клиники хирургической стоматологии челюстно-лицевого госпиталя ветеранов войн г. Москвы // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 27–29. [Afanasyev V.V. et al. Analysis of diseases of the salivary glands according to the clinic of surgical dentistry of the maxillofacial hospital of war veterans in Moscow // Rossiysky stomatologicheskyy zhurnal (Russian Dental Journal). – 2015. – V. 19. – № 3. – P. 27–29. In Russian].
2. Сульимова Т.Б. и др. Динамика локального цитокинового статуса у пациентов с сиаденозом околоушных слюнных желез в зависимости от алгоритма лечения // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 527–538. [Sultimova T.B. et al. Dynamics of local cytokine status in patients with parotid salivary gland sialadenosis depending on treatment algorithm // Meditsinskaya immunologiya (Medical Immunology). – 2022. – V. 24. – № 3. – P. 527–538. In Russian].
3. Щипский А.В. Сиаденоз (сиалоз). Классификация, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и выбор схем лечения (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... докт. мед. наук. – М. – 2002. – С. 357. [Shchipsky A.V. Sialadenosis (sialosis). Classification, pathogenesis, clinic, differential diagnosis and choice of treatment regimens (clinical and experimental study): diss. ... doctor of medical sciences. – Moscow. – 2002. – P. 357. In Russian].

4. Бискиене Е. и др. Коррекция нарушенной функции околоушных слюнных желез при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Труды стоматологов Литвы. – 1990. – Т. 10. – № 1. [Biskiene E. et al. Correction of impaired function of the parotid salivary glands in diseases of the gastrointestinal tract // Trudy stomatologov Litvy (Proceedings of dentists of Lithuania). – 1990. – V. 10. – № 1].
5. Недзведь Т.М. Патологическая анатомия опухолей слюнных желез. – 2006. – С. 16. [Nedzved T.M. Pathological anatomy of tumors of the salivary glands. – 2006. – P. 16. In Russian].
6. Плавник Р. Г. и др. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клиничко-лабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 36. – С. 16–21. [Plavnik R.G. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: clinical and laboratory parallels // Effektivnaya farmakoterapiya (Effective pharmacotherapy). – 2019. – V. 15. – № 36. – P. 16–21. In Russian].
7. Бикбавова Г.Р. и др. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – № 7. – С. 6–10. [Bikbavova G.R. et al. Methods of increasing the effectiveness of eradication therapy // RMZH (Russian Medical Journal). – 2019. – V. 27. – № 7. – P. 6–10. In Russian].
8. Сиденко В.М. и др. Антихеликобактерная терапия сегодня // Рецепт. – 2019. – № 2. – С. 286–290. [Sidenko V.M. et al. Anti-*Helicobacter* therapy today // Retsept (Recipe). – 2019. – № 2. – P. 286–290. In Russian].
9. Данышбаева А.Б. Мониторинг кислотозависимых заболеваний среди жителей Алматинской области // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 8–10. [Danyshbaeva A.B. Monitoring of acid-dependent diseases among residents of Almaty region // Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta (Bulletin of the Kazakh National Medical University). – 2012. – № 2. – P. 8–10. In Russian].
10. Еремин О.В. Ортопедическое лечение дефектов зубных рядов у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Саратов. – 2013. – С. 53. [Eremin O.V. Orthopedic treatment of dentition defects in patients with chronic diseases of the gastrointestinal tract: autoref. diss. ... doctor of medical sciences. – Saratov. – 2013. – P. 53. In Russian].
11. Таболова Е.Н. *Helicobacter pylori*-ассоциированная патология полости рта у детей – особенности клиники, диагностики и лечения (клиничко-лабораторное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 2006. [Tabolova E.N. *Helicobacter pylori*-associated pathology of the oral cavity in children – features of the clinic, diagnosis and treatment (clinical and laboratory study): autoref. diss. ... candidate of medical sciences. Moscow. – 2006. In Russian].
12. Мазурова Я.Я. Патогенетическое обоснование иммуноцитохимического исследования хеликобактера в ротовой полости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2011. [Mazurova Y.Y. Pathogenetic substantiation of the immunocytochemical study of *Helicobacter* in the oral cavity in patients with chronic generalized periodontitis: autoref. diss. ... candidate of medical sciences. – Saint Petersburg. – 2011. In Russian].
13. Арутюнов С.Д. и др. Особенности состояния тканей пародонта у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Пародонтология. – 2005. – № 3. – С. 30–33. [Arutyunov S.D. et al. Features of the state of periodontal tissues in patients with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* // Parodontologiya (Periodontology). – 2005. – № 3. – P. 30–33. In Russian].
14. Шмидт Р.И. др. Физиология человека. – 1996. – С. 330. [Schmidt R.I. et al. Human physiology. – 1996. – P. 330. In Russian].
15. Камкин А.Г. и др. Фундаментальная и клиническая физиология. – 2004. – С. 1073. [Kamkin A.G. et al. Fundamental and clinical physiology. – 2004. – P. 1073. In Russian].
16. Полтырев С.С. Физиология пищеварения. – 1980. – С. 256. [Poltyrev S.S. Physiology of digestion. – 1980. – P. 256. In Russian].
17. Денисов А.Б. Слюна и слюнные железы. – М.: Издательство Российской академии медицинских наук. – 2006. – С. 372. [Denisov A.B. Saliva and salivary glands. – Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2006. – P. 372. In Russian].
18. Буриева Н.А. Анализ роли слюны в поддержании гомеостаза полости рта // Наука и образование в глобальных процессах. – 2019. – № 1. – С. 9–12. [Buriyeva N.A. Analysis of the role of saliva in maintaining oral homeostasis // Nauka i obrazovanie v globalnyh processah (Science and education in global processes). – 2019. – № 1. – P. 9–12. In Russian].
19. Кудзаев Б.А. и др. Слюна как уникальная биохимическая жидкость (обзор литературы) // Вестник науки. – 2021. – Т. 3. – № 2 (35). – С. 124–135. [Kudzaev B.A. et al. Saliva as a unique biochemical liquid (literature review) // Vestnik nauki (Bulletin of Science). – 2021. – V. 3. – № 2 (35). – P. 124–135. In Russian].
20. Мясникова А.К. Морфофункциональные особенности больших слюнных желез человека. – 2021. – С. 329. [Myasnikova A.K. Morphofunctional features of large human salivary glands. – 2021. – P. 329. In Russian].
21. Чуйкин С.В. и др. Концепция гематосаливарного барьера // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10. – № 5 (59). – С. 103–107. [Chuikin S.V. et al. The concept of the hematosalivary barrier // Meditsinsky vestnik Bashkortostana (Medical Bulletin of Bashkortostan). – 2015. – V. 10. – № 5 (59). – P. 103–107. In Russian].
22. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. М.: Издательство Российской академии медицинских наук, 2003. – С. 136. [Denisov A.B. Salivary glands. Saliva. – Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Science. – 2003. – P. 136. In Russian].
23. Петрович Ю.А. и др. Гематосаливарный барьер // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 39–45. [Petrovich Yu.A. et al. Hematosalivary barrier // Rossiysky stomatologicheskyy zhurnal (Russian Dental Journal). – 2004. – № 4. – P. 39–45. In Russian].
24. Краснова Е.Е. и др. Характеристика гематосаливарного барьера у детей с гастродуоденальными заболеваниями // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 13–16. [Krasnova E.E. et al. Characteristics of the hematosalivary barrier in children

- with gastroduodenal diseases // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya (The successes of modern natural science). – 2006. – № 3. – P. 13–16. In Russian].
25. Привес М.Г. и др. Анатомия человека: учебник для вузов. – М.: Медицина. – 1985. – С. 657. [Prives M.G. et al. Human anatomy: textbook for universities. – M.: Medicine. – 1985. – P. 657. In Russian].
 26. Акмалова Г.М. Клиническое значение гематосаливарного барьера при некоторых соматических заболеваниях // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 386. [Akmalova G.M. Clinical significance of the hematosalivary barrier in some somatic diseases // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education). – 2015. – № 4. – P. 386. In Russian].
 27. Покровский В.М. и др. Физиология человека. – 2003. – С. 656. [Pokrovsky V.M. et al. Human Physiology. – 2003. – P. 656. In Russian].
 28. Каминская Л.А. Биохимические исследования слюны в клинической стоматологии. – Екатеринбург: ООО «ИИЦ «Знак качества», 2021. – С. 260. [Kaminskaya L.A. Biochemical studies of saliva in clinical dentistry. – Yekaterinburg: LLC "IIC "Quality mark", 2021. – P. 260. In Russian].
 29. Ибрагимова М. и др. Биохимические показатели крови и слюны у больных с патологией гепатобилиарной системы // Stomatologiya. – 2018. – Т. 1. – № 3 (72). – С. 79–82. [Ibragimova M. et al. Biochemical parameters of blood and saliva in patients with pathology of the hepatobiliary system // Stomatologiya. – 2018. – V. 1. – № 3 (72). – P. 79–82. In Russian].
 30. Гавриков К.В. и др. Физиология и патология слюнных желез: учебно-методическое пособие. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 1998. [Gavrikov K.V. et al. Physiology and pathology of the salivary glands: an educational and methodological manual. Volgograd: Volgograd State Medical University, 1998. In Russian].
 31. Бельская Л.В. и др. Биохимия слюны: методы исследования. – 2015. – С. 70. [Belskaya L.V. et al. Biochemistry of saliva: research methods. – 2015. – P. 70. In Russian].
 32. Афанасьев В.В. Сиаладенит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение): дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 1993. [Afanasyev V.V. Sialadenitis (etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment): diss. ... doctor of medical sciences. – Moscow. – 1993. In Russian].
 33. Парахонский А.П. Информативность гормонов слюны о функциональном состоянии эндокринной системы // Заметки ученого. – 2019. – № 8. – С. 35–43. [Parakhonsky A.P. Informative value of saliva hormones on the functional state of the endocrine system // Zametki uchenogo (Scientist's notes). – 2019. – № 8. – P. 35–43. In Russian].
 34. Гусейнова Э.А. Роль слюны в развитии кариеса // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. – Т. 8. – № 7. – С. 270. [Huseynova E.A. The role of saliva in the development of caries // Byulleten medicinskih internet-konferenci (Bulletin of medical Internet conferences). – 2018. – V. 8. – № 7. – P. 270. In Russian].
 35. Яковлева П.О. и др. Основные принципы гигиены ротовой полости. Роль слюны: учебно-методическое пособие. – Тюмень: ТюмГМУ. – 2017. – С. 40. [Yakovleva P.O. et al. Basic principles of oral hygiene. The role of saliva. – Tyumen: Tyumen state medical university. – 2017. – P. 40. In Russian].
 36. Осадчук М.А. и др. Особенности лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетанной с воспалительными заболеваниями пародонта // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1 (29). – С. 76–80. [Osadchuk M.A. et al. Features of treatment of patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum, combined with inflammatory periodontal diseases // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (Bulletin of the Volgograd State Medical University). – 2009. – № 1 (29). – P. 76–80. In Russian].
 37. Hussein N.R. et al. Differences in virulence markers between *Helicobacter pylori* strains from Iraq and those from Iran: potential importance of regional differences in *H. pylori*-associated disease // J Clin Microbiol. – 2008. – V. 46. – № 5. – P. 1774–1779.
 38. Ромачева И.Ф. и др. Заболевания и повреждения слюнных желез. – М.: Медицина. – 1987. [Romacheva I.F. et al. Diseases and injuries of the salivary glands. – M.: Medicine. – 1987. In Russian].
 39. Пинелис Ю.И. и др. Факторы защиты ротовой полости у людей пожилого и старческого возраста при стоматологических заболеваниях // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – Т. 2. – С. 154–162. [Pinelis Yu.I. et al. Factors of protection of the oral cavity in elderly and senile people with dental diseases // Zabajkalsky medicinsky vestnik (Zabajkalsky medical bulletin). – 2013. – V. 2. – P. 154–162. In Russian].
 40. Мирзакулова У.Р. и др. Диагностика хронических неопухолевых поражений околоушных слюнных желез // Medicus. – 2021. – № 3. – С. 63–67. [Mirzakulova U.R. et al. Diagnosis of chronic non-tumor lesions of the parotid salivary glands // Medicus. – 2021. – № 3. – P. 63–67. In Russian].
 41. Коломиец С.П. Состояние слизистой оболочки полости рта и некоторые свойства слюны у больных язвенной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев. – 1971. [Kolomiets S.P. The state of the oral mucosa and some properties of saliva in patients with peptic ulcer disease: autoref. diss. ... candidate of medical sciences. – Kyiv. – 1971. In Russian].
 42. Антонова И.Н. и др. Клинические особенности проявления ксеростомии (обзор литературы) // Институт стоматологии. – 2021. – № 2. – С. 92–93. [Antonova I.N. et al. Clinical features of the manifestation of xerostomia (literature review) // Institut stomatologii (Institute of Dentistry). – 2021. – № 2. – P. 92–93. In Russian].
 43. Дубов Д.В. и др. Хирургический метод лечения протокового сиаладенита больших слюнных желез // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 8–10. [Dubov D.V. et al. Surgical method for the treatment of ductal sialadenitis of the major salivary glands // Rossiysky stomatologicheskyy zhurnal (Russian Dental Journal). – 2020. – V. 24. – № 1. – P. 8–10. In Russian].
 44. Крюкова К.В. и др. Определение факторов риска развития ксеростомии у пациентов амбулаторного стоматологического приема // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 2. – С. 174–177. [Kryukova K.V. et al. Determination of risk factors for the development

- of xerostomia in patients with outpatient dental care // Kazansky medicinsky zhurnal (Kazan Medical Journal). – 2015. – V. 96. – № 2. – P. 174–177. In Russian].
45. Niderfors T. Xerostomia and hyposalivation // Adv Dent Res. – 2000. – V. 14. – № 1. – P. 48–56.
 46. Wu Z.F. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with the co-occurrence of bacteria in the oral cavity and the gastric mucosa // Helicobacter. – 2021. – V. 26. – № 2. – P. e12786. In Russian].
 47. Варванина С.Э. Оптимизация диагностики и лечения пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, ассоциированными с *Helicobacter pylori*, до и после эрадикации: дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь. – 2016. [Varvanina S.E. Optimization of diagnosis and treatment of patients with diseases of the oral mucosa associated with *Helicobacter pylori*, before and after eradication: diss. ... candidate of medical sciences. – Perm. – 2016. In Russian].
 48. Косюга С.Ю. и др. Особенности проявления *Helicobacter pylori* на слизистой оболочке полости рта // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 (1). – С. 1376. [Kosyuga S.Yu. et al. Features of the manifestation of *Helicobacter pylori* on the oral mucosa // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education). – 2015. – № 1 (1). – P. 1376. In Russian].
 49. Маев И.В. и др. Уровень саливации и буферная емкость слюны у пациентов с патологией органов пищеварения // Dental Forum. – 2012. – № 2. – С. 20–23. [Mayev I.V. et al. Salivation level and buffer capacity of saliva in patients with pathology of digestive organs // Dental Forum. – 2012. – № 2. – P. 20–23. In Russian].
 50. Неробеев А.С. и др. Кислотно-щелочной баланс и состояние полости рта пациентов с язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. – 2018. – С. 332–333. [Nerobeev A.S. et al. Acid-base balance and oral cavity condition of patients with gastric ulcer associated with *Helicobacter pylori* // Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology. – 2018. – P. 332–333. In Russian].
 51. Комарова Л.Г. и др. Гематосаливарный баланс токсичного и эссенциального микроэлементов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9. – № 2. – С. 80–82. [Komarova L.G. et al. Hematosalivary balance of toxic and essential trace elements in duodenal ulcer in children // Efferentnaya terapiya (Efferent therapy). – 2003. – V. 9. – № 2. – P. 80–82. In Russian].
 52. Исмоилов А.А. и др. К вопросу о патогенетической взаимосвязи заболеваний пародонта с состоянием других органов и систем (обзор литературы) // Стоматология Таджикистана. – 2008. – Т. 1. – № 2. – С. 48. [Komarova L.G. et al. Hematosalivary balance of toxic and essential trace elements in duodenal ulcer in children // Stomatologiya Tadjikistana (Dentistry in Tajikistan). – 2003. – V. 1. – № 2. – P. 48. In Russian].
 53. Булкина Н.В. и др. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у больных с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта // Пародонтология. – 2007. – № 1. – С. 15–19. [Bulkina N.V. et al. Some mechanisms of occurrence and progression of inflammatory periodontal diseases in patients with combined pathology of the gastrointestinal tract // Parodontologiya (Periodontology). – 2007. – № 1. – P. 15–19. In Russian].
 54. Савичук Н.О. и др. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции // Современная стоматология. – 2002. – Т. 4. – С. 9–12. [Savichuk N.O. et al. Microecology of the oral cavity, dysbiosis and ways of its correction // Sovremennaya stomatologiya (Modern dentistry). – 2002. – V. 4. – P. 9–12. In Russian].
 55. Ярова С.П. и др. Особенности распространения и течения воспалительно-дистрофических процессов в пародонте на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 2. [Yarova S.P. et al. Features of the spread and course of inflammatory-dystrophic processes in the periodontium against the background of diseases of the gastrointestinal tract // Ukrainian Dental Almanac. – 2014. – № 2. In Russian].
 56. Григорьян А.С. Болезни пародонта. – 2004. – С. 320. [Grigoryan A.S. Periodontal diseases. – 2004. – P. 320. In Russian].
 57. Левицкий А.П. Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях: Труды Западно-Сибирского объединения физиологов, биохимиков и фармакологов. – Томск: Издательство Томского университета. – 1977. [Levitsky A.P. Mechanisms of adaptation and compensation of physiological functions in extreme conditions: Proceedings of the West Siberian Association of Physiologists, Biochemists and Pharmacologists. – Tomsk: Tomsk University Press. – 1977. In Russian].
 58. Цимбалистов А.В. и др. Патофизиологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 28–34. [Tsimbalistov A.V. et al. Pathophysiological aspects of the development of combined pathology of the oral cavity and gastrointestinal tract // Stomatologiya dlya vseh (Dentistry for everyone). – 2005. – № 1. – P. 28–34. In Russian].
 59. Мосеева М.В. и др. *Helicobacter pylori* в развитии кариеса зубов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 19–21. [Moiseeva M.V. et al. *Helicobacter pylori* in the development of dental caries // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology). – 2010. – № 2. – P. 19–21. In Russian].
 60. Духовская Н.Е. и др. Взаимосвязь стоматологических проявлений с патологиями желудочно-кишечного тракта // Cathedra-кафедра. Стоматологическое образование. – 2017. – № 60–61. – С. 36–41. [Dukhovskaya N.E. et al. Interrelation of dental manifestations with pathologies of the gastrointestinal tract // Cathedra-kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie (Cathedral-department. Dental education). – 2017. – № 60–61. – P. 36–41. In Russian].
 61. Степаненко Р.С. и др. Роль слюнных желез в гомеостазе организма // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 26–27. [Stepanenko R.S. The role of the salivary glands in the homeostasis of the body // Rossiysky stomatologicheskyy zhurnal (Russian Dental Journal). – 2010. – № 5. – P. 26–27. In Russian].

РАБДОМИОЛИЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

А.А. Фёдорова^{1,2}, Д.Е. Кутепов^{1,2*}, К.В. Рыбинцева³, М.Б. Базарова¹, И.Н. Пасечник¹, В.В. Бояринцев¹

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

²ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

RHABDOMYOLYSIS ASSOCIATED WITH COVID-19

A.A. Fedorova^{1,2}, D.E. Kutepov^{1,2*}, K.V. Rybintseva³, M.B. Bazarova¹, I.N. Pasechnik¹, V.V. Boyarintsev¹

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

²Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³Sechenov University, Moscow, Russia

* E-mail: dr.fedorova.anna@gmail.com

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 поражает не только респираторный тракт, но и опорно-двигательный аппарат, включая скелетную мускулатуру. В обзоре обобщены литературные данные, посвященные рабдомиолизу, ассоциированному с COVID-19. Акцент в обзоре делается на возможные механизмы поражения мышц при COVID-19 и диагностические методы, включая лучевые методы диагностики.

Ключевые слова: COVID-19, рабдомиолиз, лучевые методы диагностики.

Abstract

The new COVID-19 coronavirus infection affects not only the respiratory tract, but also the musculoskeletal system, including skeletal muscles. The authors have summarized literature data on rhabdomyolysis associated with COVID-19. Their review focuses on possible mechanisms of muscle damage in COVID-19 patients and on diagnostic instruments, including radiation diagnostics.

Key words: COVID-19, rhabdomyolysis, radiation diagnostics.

Ссылка для цитирования: Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Рыбинцева К.В., Базарова М.Б., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Рабдомиолиз, ассоциированный с COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 57–60.

Рабдомиолиз (РМ) является потенциально опасным осложнением, возникающим в результате как травматических, так и нетравматических этиологических факторов. Ряд вирусов, таких как вирус гриппа А и В, энтеровирусы, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, могут вызывать РМ [1, 2].

В настоящее время установлено, что коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с типичными респираторными проявлениями может иметь внелегочные осложнения, включая поражение скелетной мускулатуры, вплоть до развития РМ.

В литературе описан широкий диапазон проявлений РМ – от бессимптомного повышения креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобина (МГ) в сыворотке крови больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 до тяжелых, фатальных осложнений, таких как острое повреждение почек (ОПП) [3–5].

Анализ научных публикаций показывает, что точная частота РМ у больных коронавирусной инфекцией не установлена. Среди отчетов и описаний отдельных клинических случаев РМ у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 интересными представляются два исследования. В 2021 г. в журнале *Shock* были опубликованы данные китайских коллег. Y. Geng и соавт. (2021) представили когортное исследование 1014 больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. У 22 (2.2%) больных был зафиксирован РМ. У 18

из 22 больных РМ развился после госпитализации, средний интервал между госпитализацией и возникновением РМ составил 7.91 ± 7.44 суток. По сравнению с больными, у которых новая коронавирусная инфекция COVID-19 протекала без повышения КФК, больший процент больных с РМ был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (90.9% [20/22] в сравнении с 5.3% [50/952]; $p < 0.001$) и нуждался в искусственной вентиляции легких (86.4% [19/22] в сравнении с 2.7% [26/952]; $p < 0.001$). Частота летальных исходов у больных с РМ была значительно выше (90.9%, 20/22), чем у больных без РМ (3.2%, 30/952). На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что больные с РМ имели более высокий риск прогрессирования заболевания вплоть до критического течения COVID-19 (балл ВОЗ 6–8). Кроме этого, больные с РМ нуждались в более частой госпитализации в ОРИТ и проведении искусственной вентиляции легких [4].

I. Albaba и соавт. (2021) представили результаты ретроспективного обсервационного исследования, в которое были включены 996 больных с COVID-19. Анализ течения заболевания показал, что у 9.2% больных наблюдался РМ как осложнение течения основного заболевания [6].

В 2022 г. в журнале *Clinical and Experimental Rheumatology* был опубликован систематический обзор 1920 публикаций, посвященных поражению мышц у больных с новой корона-

вирусной инфекцией COVID-19, который включал 86 случаев РМ. Авторы обзора обратили внимание, что течение РМ у больных COVID-19 имеет особенности – наиболее часто РМ развивается у мужчин (77%) и в 49% случаев имеет место коморбидный фон (ожирение, сахарный диабет, гипертония). Летальность, по данным обзора литературы, составила 30% [7].

Этиологические факторы, приводящие к РМ, могут включать применение препаратов, которые обладают потенциальным миотоксическим действием, вынужденное положение больного в проно-позиции и нарушение микроциркуляции. Предполагается, что еще одной этиологической причиной поражения мышц с развитием РМ может быть прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на мышцы [4].

Патогенез поражения мышц связан со способностью вируса SARS-CoV-2 внедрять свою РНК в клетку человека после взаимодействия с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [8].

Активность вируса SARS-CoV-2 зависит от двух факторов. Первым фактором является экспрессия ACE2 в клетке-хозяине для связывания с рецептором шипового домена S1. Вторым фактор – это протеазы поверхности клетки-хозяина (трансмембранная протеаза серии 2 (TMPRSS2) и лизосомальные катепсины), которые используются для облегчения воздействия шипового домена S2 [9, 10]. Первоначально считалось, что экспрессия TMPRSS2 имеет решающее значение для слияния мембран и окончательного проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки S2 [9]. Более поздние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 использует фурин хозяина для преактивации S1/S2, снижая зависимость вируса от клеточного TMPRSS2 и улучшая проникновение в типы клеток, демонстрирующих более низкую экспрессию TMPRSS2 [10]. Таким образом, вирус SARS-CoV-2 первоначально проникает в слизистую носа и легочную ткань, где происходит предварительная активация фурином клетки-хозяина во время упаковки вируса. Затем вирус SARS-CoV-2 попадает в кровоток и инфицирует ткани, богатые ACE2 и TMPRSS2, а также ткани с более низкой экспрессией TMPRSS2 [10]. Так как скелетные мышцы и другие клетки в мышцах, такие как сателлитные клетки, лейкоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки, экспрессируют ACE2, можно утверждать, что скелетные мышцы обладают восприимчивостью к вирусу SARS-CoV-2 через рецепторы ACE2 [8, 11].

Кроме этого, было высказано предположение, что повреждение мышц также может возникнуть в результате прямого проникновения вируса в мышцы через данные рецепторы на миоцитах. В частности, прикрепление вирусного шипового белка к рецептору ACE2 может способствовать связыванию вирусной оболочки SARS-CoV-2 с мембраной клетки-хозяина с переносом генетического материала в клетку. Примечательно, что SARS-CoV-2 может быть первым вирусом, способным напрямую инфицировать мышечные волокна [12].

Способность вируса напрямую воздействовать на скелетные мышцы была подтверждена результатами патологоанатомических исследований. Так, по данным Z. Shietal (2021) и T. Aschman и соавт. (2021), у умерших от COVID-19 чаще наблюдается миозит разной степени выраженности. Вирусные частицы также были обнаружены в мышцах диафрагмы умерших больных с тяжелой формой COVID-19 [13, 14].

Вирус SARS-CoV-2 способен запускать адаптивные механизмы иммунитета. Недавно были идентифицированы три различных эпитопа Т-клеточных рецепторов, высокоспецифичных для SARS-CoV-2 (О-рибоза-метилтрансфераза, РНК-зависимая РНК-полимераза и белки экзонуклеазы

3'-к-5') у больных с дерматомиозитом. Это открытие позволило предположить, что вирус может быть триггером сверхактивации Т-лимфоцитов CD8, что приводит к поражению мышц [15]. Иммунная перекрестная реакция между вирусными антигенами и миоцитами, повреждение миоцитов в результате отложения комплексов «антиген – антитело» и возможная вирусная трансформация клетки-хозяина или «гаптенизация» белков хозяина могут привести к нарушению регуляции иммунного ответа и повреждению мышц.

Другим иммунным механизмом является перекрестная реактивность из-за молекулярной «мимикрии». Это приводит к атаке антителами собственных миоцитов вместо вируса [16].

В процессе репликационного цикла вирус SARS-CoV-2 вызывает повреждение и гибель инфицированных вирусом клеток и тканей, что запускает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов. Чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов, или цитокиновый шторм, превращает защитную физиологическую реакцию организма в патологическую [17]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , в гиперкатаболических условиях связана с окислительным стрессом, который способствует выработке агрессивных молекул, вызывающих серьезное повреждение миоцитов [18].

Основными жалобами, на основании которых можно заподозрить повреждение мышц у больных коронавирусной инфекцией COVID-19, являются миалгия в сочетании с мышечной слабостью. Мышечная слабость носит симметричный характер и затрагивает, как правило, нижние конечности [16].

Диагностика РМ традиционно включает определение КФК и МГ. Это вполне объяснимо, так как они являются составной частью мышечной ткани и их концентрация в сыворотке крови находится в прямой зависимости от степени повреждения миоцита. При повреждении мышц повышение КФК диагностируется через 12 часов и может достигать пиковой концентрации в течение 1–3 суток. Высокие значения КФК, которые часто сохраняются в течение более длительного времени, могут указывать на развитие миофасциального компартмент-синдрома или дальнейшего повреждения мышц. МГ, как продукт механического или ишемического повреждения мышц, достигает пика концентрации в сыворотке крови в течение 8–12 часов [19].

Повышение КФК у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 констатируется во многих публикациях. I. Albaba и соавт. (2021) исследовали концентрацию КФК в сыворотке крови у 240 из 996 больных с COVID-19. У большинства из 240 исследованных больных (86.4%) определение КФК проводили при госпитализации в стационар, и у 95.5% больных первое исследование КФК было выполнено в течение первых трех дней после госпитализации. Авторы обнаружили, что средний уровень КФК составил 2948 МЕ/л на момент госпитализации в стационар, 3099 МЕ/л на пике и 435 МЕ/л при выписке. Показатели КФК были диагностически значимыми для верификации РМ у 72.7% исследуемых больных [6].

В другом когортном исследовании, проведенном в Китае, было выявлено повышение КФК у 13.7% больных [5].

Возвращаясь к результатам исследования Y. Geng и соавт. (2021), приведенным выше, у 40 (3.9%) из 1014 больных COVID-19 отмечалось повышение КФК [4].

У больных COVID-19 МГ является предиктором неблагоприятного исхода. Это было подтверждено рядом работ, в которых указывалось, что МГ может отражать тяжесть

течения и прогноз у больных COVID-19 [20]. В качестве примера можно привести работу Н. Chen и соавт. (2021), в которой на основании анализа течения заболевания 855 больных COVID-19 было отмечено, что МГ достоверно коррелировал с частотой развития неблагоприятного исхода (отношение рисков 1.001; 95%-ный доверительный интервал 1.0007–1.002; $p < 0.001$) [21].

В настоящее время у больных в критических состояниях широко применяются лучевые методы диагностики, не стал исключением и РМ. Лучевые методы диагностики, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), могут помочь в диагностике и оценке скелетно-мышечных симптомов COVID-19 [22].

Благодаря своей точности КТ считается «золотым стандартом» в оценке количественных и качественных изменений жировой и мышечной тканей, особенно в области туловища. КТ позволяет не только оценивать объем мышц, но и проводить качественный анализ, оценивая интенсивность жировой инфильтрации внутри мышцы (миостеатоз). КТ-картина острой фазы РМ может характеризоваться периферическим усилением вокруг областей инфаркта мышечной ткани или участками некроза в виде точек или линейной формы полос вокруг измененных мышц (в англоязычной литературе – stipple sign) [19]. Однако КТ не позволяет дифференцировать истинный миостеатоз от жировой ткани, расположенной между мышечных волокон. Кроме этого, применение КТ ограничено высокой стоимостью метода и лучевой нагрузкой [23].

МРТ позволяет визуализировать как поверхностные, так и глубоколежащие мышцы, дифференцировать жировую инфильтрацию и отек. Наиболее информативными для визуализации изменений в мышцах при РМ являются режимы T2-VI-SPAIR, STIR, в совокупности с DWI с факторами взвешенности b-0, b-500 и b-1000. При тяжелом поражении мышц могут присутствовать признаки мионекроза, визуализируемые как T2-гиперинтенсивные области по сравнению с интенсивностью сигнала соседних интактных мышц. Использование МРТ имеет ряд ограничений, связанных с тяжестью состояния больного, его транспортабельностью и коморбидной патологией [23, 24].

УЗИ является простым, доступным методом, не связанным с лучевой нагрузкой. Мобильная УЗ-аппаратура позволяет проводить диагностику непосредственно у постели больного в отделении интенсивной терапии и оценивать структуру поврежденных мышц у больных РМ в режиме реального времени. Для определения эластичности/плотности мышечной ткани, оценки как качественных, так и количественных показателей плотности мышц используются методики эластографии (ЭГ) (компрессионной и сдвиговой волны). Так, у больных РМ мышечная ткань при компрессионной ЭГ имеет мозаичное окрашивание с чередованием эластичных участков (отображающихся зеленым цветом) и высокоэластичных зон (отображающихся красным цветом), плотные зоны практически не определяются, что отображает процессы размягчения и некроза мышечной ткани (рис. 1) [19].

В режиме ЭГ сдвиговой волны у больных РМ определяется снижение плотности мышечной ткани. Средний показатель плотности при РМ, соответственно нашим данным, составляет ≤ 1.5 м/с (рис. 2). Понижение плотности мышцы по данным ЭГ сдвиговой волны является следствием миолиза и воспаления, сопутствующих острой фазе РМ [19].

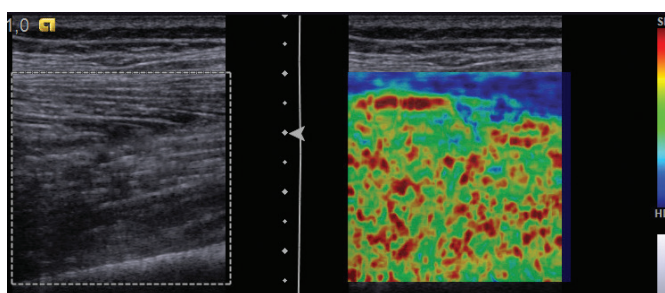


Рис. 1. Режим компрессионной ЭГ, четырехглавая мышца бедра в острой фазе РМ. Мышечное волокно характеризуется равномерным эластичным окрашиванием с наличием высокоэластичных зон

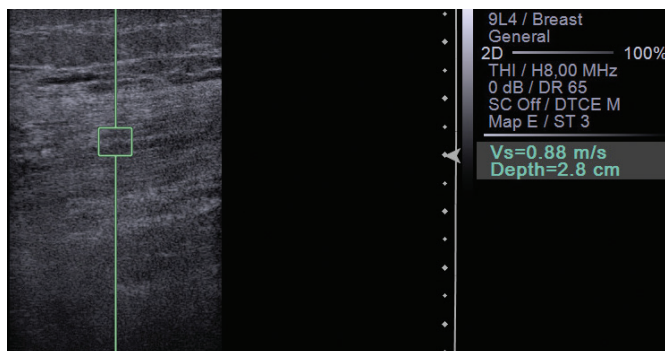


Рис. 2. Режим ЭГ сдвиговой волны, четырехглавая мышца бедра в острой фазе РМ. Плотность мышцы снижена до 0.88 м/с

Правила и методы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у которых диагностирован РМ, не отличаются от общих принципов терапии РМ различной этиологии. В первую очередь необходимо исключить миотоксичные препараты. С целью предупреждения ОПП, дегидратации и поддержания достаточного темпа/объема диуреза необходимо проводить инфузионную терапию растворами кристаллоидов. Объем инфузионной терапии должен строиться из расчета поддержания темпа диуреза со скоростью 100–300 мл мочи в час. РМ сопровождается метаболическим ацидозом, поэтому применение натрия гидрокарбоната позволяет изменить pH выше 6.5. Щелочная среда способствует повышению растворимости комплекса «МГ – белок Тамма – Хорсфалла» и предотвращению ОПП. Однако применение натрия бикарбоната требует осторожности, так как возможно развитие парадоксального внутриклеточного ацидоза и перегрузки объемом, особенно у больных с дыхательной или сердечной недостаточностью [25].

При развитии ОПП возникает необходимость в проведении заместительной почечной терапии. В связи с тем что МГ имеет молекулярную массу 18 тыс. Да и низкий коэффициент диффузии, применение низкопоточных (целлюлозных) диализных мембран можно считать малоэффективным. Единственной возможностью является применение мембран с высокой точкой отсечки. В литературе встречаются работы, посвященные применению мембран с высокой точкой отсечки у больных с ОПП на фоне РМ. Однако данные работы включают небольшие группы больных, поэтому в настоящее время еще рано судить об их эффективности [25].

Заключение

Необходимо помнить, что РМ представляет потенциальную опасность для жизни больного в связи с фатальными осложнениями, включая ОПП. РМ может быть проявле-

нием тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиницистам следует обращать внимание на такой симптом, как миалгия. Миалгия может быть ранним признаком РМ, особенно в сочетании с повышением КФК, поэтому необходимо уделять пристальное внимание динамическому контролю КФК у больных даже с минимальными жалобами и симптомами. Особую важность это приобретает у больных с факторами риска (пожилой возраст, мужской пол, тяжелая коморбидная патология).

Таким образом, раннее выявление, профилактика и своевременно начатая терапия позволят уменьшить частоту развития РМ и, как следствие, снизить летальность.

Литература

1. Crum-Cianflone N.F. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis // *Clin Microbiol Rev.* – 2008. – V. 21. – № 3. – P. 473–494. doi: 10.1128/CMR.00001-08.
2. Ayala E. et al. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A (H1N1) // *JAMA.* – 2009. – V. 302. – № 17. – P. 1863–1864. doi: 10.1001/jama.2009.1582.
3. Taxbro K. et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection // *BMJ Case Rep CP.* – 2020. – V. 13. – № 9. – P. 237616. doi: 10.1136/bcr-2020-237616.
4. Geng Y. et al. Rhabdomyolysis is associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19 // *Shock (Augusta, Ga.).* – 2021. – V. 56. – № 3. – P. 360. doi: 10.1097/SHK.0000000000001725.
5. Chedid N.R. et al. COVID-19 and rhabdomyolysis // *J Gen Intern Med.* – 2020. – V. 35. – № 10. – P. 3087–3090. doi: 10.1007/s11606-020-06039-y.
6. Albaba I. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of rhabdomyolysis in hospitalized patients with COVID-19 infection // *Cureus.* – 2021. – V. 13. – № 11. doi: 10.7759/cureus.19802.
7. Hannah J.R. et al. Skeletal muscles and COVID-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection // *Clin Exp Rheumatol.* – 2022. – V. 40. – P. 329–338. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkfmxt.
8. Ferrandi P.J. et al. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies // *J Appl Physiol.* – 2020. – V. 129. – № 4. – P. 864–867. doi: 10.1152/jappphysiol.00321.2020.
9. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* – 2020. – V. 181. – № 2. – P. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Shang J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proc Natl Acad Sci.* – 2020. – V. 117. – № 21. – P. 11727–11734. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
11. De Giorgio M.R. et al. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles // *Acta Myologica.* – 2020. – V. 39. – № 4. – P. 307. doi: 10.36185/2532-1900-034.
12. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2020. – V. 7. – № 5. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781.
13. Aschman T. et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died // *JAMA Neurol.* – 2021. – Vol. 78. – № 8. – P. 948–960. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2004.
14. Shi Z. et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers // *JAMA Intern Med.* – 2021. – V. 181. – № 1. – P. 122–124. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6278.
15. Megremis S. et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – V. 79. – № 10. – P. 1383–1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217522.
16. Saud A. et al. COVID-19 and myositis: what we know so far // *Curr Rheumatol Rep.* – 2021. – V. 23. – № 8. – P. 1–16. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9.
17. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – V. 315. – № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
18. Ali A.M. et al. Skeletal muscle damage in COVID-19: a call for action // *Medicina.* – 2021. – V. 57. – № 4. – P. 372. doi: 10.3390/medicina57040372.
19. Бояринцев В.В. и др. Рабдомиолиз. Междисциплинарный подход. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – 144 с. doi: 10.33029/9704-7316-0-RIA-2023-I-144. [Boyarintsev V.V. et al. Rhabdomyolysis. Interdisciplinary approach. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. – 144 p. In Russian]. doi: 10.33029/9704-7316-0-RIA-2023-I-144.
20. Yu J.S. et al. Myoglobin offers higher accuracy than other cardiac-specific biomarkers for the prognosis of COVID-19 // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – P. 903. doi: 10.3389/fcvm.2021.686328.
21. Chen H. et al. Development and validation of a nomogram using on admission routine laboratory parameters to predict in-hospital survival of patients with COVID-19 // *J Med Virol.* – 2021. – V. 93. – № 4. – P. 2332–2339. doi: 10.1002/jmv.26713.
22. Shetty N.D. et al. Post-COVID-19 myositis based on magnetic resonance imaging: a case report // *Cureus.* – 2022. – V. 14. – № 10. doi: 10.7759/cureus.30293.
23. Федорова А.А. Инструментальные методы диагностики заболеваний мышечной ткани. В кн.: Миопатии в практике клинициста: руководство для врачей. Под ред. И.Н. Пасечника, С.А. Бернс, В.В. Бояринцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – С. 128–180. doi: 10.33029/9704-7648-2-МПК-2023-1448. [Fedorova A.A. Instrumental methods of diagnosis of diseases of muscle tissue. Myopathies in the practice of a clinician: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. – P. 128–180. In Russian]. doi: 10.33029/9704-7648-2-МПК-2023-1448.
24. Jin Q.T. Rhabdomyolysis as potential complication associated with 2019 novel coronavirus disease // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – V. 26. doi: 10.3201/eid2607.200445.
25. Кутепов Д.Е. и др. Рабдомиолиз. В кн.: Миопатии в практике клинициста: руководство для врачей. Под ред. И.Н. Пасечника, С.А. Бернс, В.В. Бояринцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – С. 348–394. doi: 10.33029/9704-7648-2-МПК-2023-1448. [Kutepov D.E., Fedorova A.A., Boyarintsev V.V., Pasechnik I.N., Rhabdomyolysis // Myopathies in the practice of a clinician: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. – P. 348–394. In Russian]. doi: 10.33029/9704-7648-2-МПК-2023-1448.

БЕЗОПАСНАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ

Д.Э. Елисеев^{1-3*}, Ж.Л. Холодова^{1,3}, Ю.Э. Доброхотова³, Д.В. Овчаренко¹, Я.Г. Холодова⁴¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва² МЦ «Uclinica», Москва³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва

SAFE HYSTERECTOMY

D.E. Eliseev^{1-3*}, Zh.L. Kholodova^{1,3}, Yu.E. Dobrokhotova³, D.V. Ovcharenko¹, Ya.G. Kholodova⁴¹ Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² MC "Uclinica", Moscow, Russia³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia⁴ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

* E-mail: edionis@mail.ru

Аннотация

Гистерэктомия является наиболее частой гинекологической операцией в большинстве стран мира. Доступ при проведении данного хирургического вмешательства определяется, в первую очередь, показаниями, а также опытом хирурга и оснащением необходимым медицинским оборудованием. Совершенствование эндоскопического инструментария и возможностей превентивного гемостаза с использованием различных хирургических энергий привело к распространению лапароскопической гистерэктомии. Она является целесообразной, эффективной и безопасной альтернативой лапаротомической. Однако в ряде случаев влагалищный доступ может быть более актуален. Урологические риски при проведении гистерэктомии связаны с отсутствием понимания патологоанатомических изменений при различных гинекологических заболеваниях, а также незнанием технических приемов, способствующих своевременному предупреждению травм мочевого пузыря и мочеточников. Получение необходимых навыков поможет сделать гистерэктомию более безопасной операцией в руках каждого хирурга.

Ключевые слова: гистерэктомия, травма мочеточника, травма мочевого пузыря.

Abstract

Hysterectomy is the most common gynecological surgery in most countries of the world. Surgical access in this intervention is determined, first of all, by indications, surgeon's experience and availability of necessary medical equipment. Improvement of endoscopic instruments and development of preventive hemostatic potentials with various energies have promoted expansion of laparoscopic hysterectomy. It is reasonable, effective and safe alternative to laparotomy. However, in some cases the vaginal access may be more justified. Urological risks during hysterectomy are associated with lack of surgeon's understanding of pathoanatomic changes in various gynecological diseases as well as with ignorance of techniques aimed to timely prevent bladder and ureteral injuries. Trained skills, necessary for such surgical intervention, will help to make hysterectomy safe for every surgeon.

Key words: hysterectomy, ureteral injury, bladder injury.

Ссылка для цитирования: Елисеев Д.Э., Холодова Ж.Л., Доброхотова Ю.Э., Овчаренко Д.В., Холодова Я.Г. Безопасная гистерэктомия. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 61–71.

Введение

Гистерэктомия – наиболее частая гинекологическая операция в большинстве стран мира [1–3]. Так, в Швеции частота гистерэктомии среди полостных гинекологических операций составляет 38%, в США – 36%, в Великобритании – 25% [1]. Гистерэктомия в структуре гинекологических операций в России составляет 25–38%, акушерских – 5.53–11.1% [2]. По данным В.И. Кулакова, доля гистерэктомий в структуре гинекологических операций НЦАГиП РАМН составляет от 32.5 до 38.2% [1, 4]. Наиболее распространенными показаниями для гистерэктомии в США являются симптомная лейомиома матки (51.4%), аномальные маточные кровотечения (41.7%), эндометриоз (30%) и пролапс матки (18.2%) [5]. Для

сравнения, по данным D. Pandey и соавт., наиболее частыми показаниями к гистерэктомии в Индии были симптомная миома матки (39.9%) и пролапс тазовых органов (16.3%). Другими показаниями были дисфункциональные маточные кровотечения (8.1%), аденомиоз (3.9%), эндометриоз (1.3%), доброкачественные (7.9%) и злокачественные (8.9%) опухоли яичников, гиперплазия эндометрия (4.7%) и рак эндометрия (3.7%), предраковые заболевания шейки матки (3.2%) и рак шейки матки на ранней стадии (0.7%). Менее частыми показаниями были рецидивирующие кровотечения в постменопаузе (2.8%) и хронические воспалительные заболевания тазовых органов (1.5%). Гистерэктомия по акушерским показаниям была выполнена в 1.5% случаев [6].

Гистерэктомия может быть выполнена открытым абдоминальным, лапароскопическим (в том числе с роботической ассистенцией) и влагалищным доступом. По данным национальных наблюдательных данных США от 2005 г., 14% гистерэктомий были выполнены лапароскопически, 22% – влагалищным доступом и 64% – открытым абдоминальным доступом [7]. По мнению А.Н. Плеханова и В.Г. Абашина, такой высокий процент гистерэктомий, выполняемых открытым абдоминальным доступом, связан, возможно, с экономическими причинами или с высокими требованиями к оперативной технике хирурга [8]. В то же время некоторые исследователи отмечают снижение количества гистерэктомий с использованием открытого абдоминального доступа с 45–51% до 24% после того, как в практику клиники была внедрена лапароскопически-ассистированная влагалищная гистерэктомия [9]. Совершенствование эндоскопического инструментария и возможностей превентивного гемостаза с использованием различных хирургических энергий привело к распространению лапароскопической гистерэктомии. Так, по данным общенационального популяционного когортного исследования с использованием датских национальных регистров 2000–2015 гг., частота лапароскопической гистерэктомии увеличилась в восемь раз, с 16.9 до 132.8 на 100 000 человеко-лет, а гистерэктомии с помощью робота – в 70 раз, с 0.7 до 48.8 на 100 000 человеко-лет в 2008 и 2015 гг. соответственно [3].

Открытый абдоминальный (лапаротомный), лапароскопический и влагалищный доступы для выполнения гистерэктомии имеют свои показания и противопоказания, преимущества и недостатки. Основным достоинством открытого абдоминального доступа является возможность выполнения гистерэктомии при любых условиях [8]. Также, по мнению П.В. Шумаковой, открытый абдоминальный доступ остается актуальным в экстренных ситуациях – массивное кровотечение, инфекционные осложнения, травма, вращение плаценты [10]. Недостатками же данного доступа является его травматичность, необходимость длительного использования анальгетиков в послеоперационном периоде, длительный период реабилитации, плохой косметический эффект, риск ранних и поздних раневых осложнений [8, 11, 12]. По данным разных авторов, смертность после абдоминальной гистерэктомии составляет на 10 000 операций от 6.7 в США до 8.6 в Германии [13–15]. Основные преимущества лапароскопического доступа включают малую инвазивность доступа, оптическое увеличение, возможность оперативных вмешательств на других органах брюшной полости, сокращение сроков пребывания в стационаре и короткий период реабилитации, хороший косметический эффект, низкий риск раневых осложнений [1, 8, 11, 12, 16, 17]. Основная проблема лапароскопического доступа – извлечение препарата из брюшной полости при миоме матки больших размеров. В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение о безопасности «против использования лапароскопических силовых морцелляторов у большинства женщин, перенесших миомэктомию или гистерэктомию для лечения миомы» [18]. В случае скрытой саркомы матки морцелляция может распространять болезнь и, как следствие, снижать выживаемость пациентки [19]. Это сообщение привело к всемирному сокращению внутрикорпоральной

морцелляции (как при абдоминальном, так и влагалищном доступе) и переходу от лапароскопического к лапаротомному доступу [20].

Альтернативой абдоминальному подходу является влагалищный доступ. Преимуществами влагалищного доступа являются малая инвазивность, короткий срок пребывания в стационаре и короткий период реабилитации, хороший косметический эффект вследствие отсутствия рубца на коже передней брюшной стенки [1, 5, 8, 21, 22]. Но влагалищный доступ имеет и существенные недостатки, основной из которых – невозможность полноценной ревизии брюшной полости из-за узости и малой площади операционного поля. Следствием этого же являются и трудности манипуляций на придатках матки. Влагалищная гистерэктомия может быть крайне затруднена у нерожавших женщин с узким влагалищем и малоподвижной маткой. А перенесенные хирургические вмешательства на органах нижнего этажа брюшной полости могут быть противопоказанием для выполнения гистерэктомии влагалищным доступом с учетом риска спаечного процесса [1, 5, 8, 21, 22]. Смертность после влагалищной гистерэктомии почти в три раза ниже, чем после абдоминальной экстирпации матки, например, она составляла на 10 000 операций 3.1 в США и 2.7 в Германии [13–15].

В настоящее время лапароскопическая гистерэктомия является целесообразной, эффективной и безопасной альтернативой (учитывая риски, связанные с интракорпоральной морцелляцией матки) лапаротомической, но не влагалищной гистерэктомии. По мнению Н. Reich, впервые выполнившего лапароскопическую гистерэктомию, «не должны производиться ненужные операции, обусловленные желанием хирурга приобрести навыки в новых хирургических техниках. Я подчеркиваю, что лапароскопическая гистерэктомия не показана в тех случаях, когда имеется возможность выполнить влагалищную гистерэктомию» [1].

Классификация гистерэктомии

Существует несколько классификаций гистерэктомии (таблица).

Общепринятой считается классификация лапароскопической гистерэктомии, предложенная R. Garbu и соавт. в 1994 г. [24, 25]:

- 1) диагностическая лапароскопия с влагалищной гистерэктомией;
- 2) лапароскопически-ассистированная влагалищная гистерэктомия;
- 3) тотальная лапароскопическая гистерэктомия;
- 4) субтотальная лапароскопическая гистерэктомия;
- 5) лапароскопическая реконструкция тазового дна с влагалищной гистерэктомией;
- 6) лапароскопическая гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией;
- 7) лапароскопическая радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией;
- 8) интрафасциальная гистерэктомия по Semm.

Классификация радикальной гистерэктомии M.S. Piver и F. Rutledge (1974) [26]:

- ✓ I тип – экстрафасциальная экстирпация матки: включает минимальную резекцию влагалища, пузырно-маточная связка не иссекается, кардинальные связки пересекаются у матки;

Классификация радикальной гистерэктомии Querleu – Morrow (2017) [27–29]

Тип	Парацервикс или латеральный параметрий	Вентральный параметрий	Дорзальный параметрий
A	Половина расстояния между шейкой матки и мочеточником, без мобилизации мочеточников	Минимальное иссечение	Минимальное иссечение
B1	На уровне мочеточников, мочеточники туннелируются и парацервикс резецируется на уровне мочеточников	Частичное иссечение пузырно-маточной связки	Частичное иссечение ректовагинальной связки и крестцово-маточной связки
B2	Аналогично B1 в сочетании с парацервикальной лимфаденэктомией без резекции сосудистых сплетений и нервов	Частичное иссечение пузырно-маточной связки	Частичное иссечение ректовагинальной связки и крестцово-маточной связки
C1	Полная мобилизация мочеточников, резекция параметриев до подвздошных сосудов	Иссечение пузырно-маточной связки у стенки мочевого пузыря (краниальнее мочеточника) с сохранением сплетения нервов мочевого пузыря	У стенки прямой кишки (с сохранением гипогастрального нерва)
C2	Полная мобилизация мочеточников, резекция параметриев на уровне подвздошных сосудов	На уровне мочевого пузыря (сплетение нервов мочевого пузыря не сохраняется)	На уровне крестца (гипогастральный нерв не сохраняется)
D1	Резекция парацервикса до стенки таза вместе с гипогастральными сосудами, включает резекцию внутренних подвздошных сосудов, выделение корешков седалищного нерва, полное туннелирование мочеточников. Объем операции соответствует расширенной боковой параметрэктомии Palfalvi-Ungar	На уровне мочевого пузыря. Не выполняется в случае экзентерации	На уровне крестца. Не выполняется в случае экзентерации
D2	Включает резекцию D1 до стенки таза, резекцию внутренних подвздошных сосудов и прилегающих к ним фасциальных или мышечных структур (при необходимости запирающей фасции и запирающей мышцы вентрально, лобково-копчиковой мышцы и тазовой части грушевидной мышцы дорсально, крестцово-остистой мышцы и вертлужной впадины. Объем операции соответствует латеральной расширенной резекции, описанной M. Hockel)		

- ✓ II тип – модифицированная расширенная экстирпация матки: подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию; мочеточники туннелируют, но не мобилизуют по нижнелатеральной полуокружности; маточные сосуды пересекают на уровне мочеточника;
- ✓ III тип – расширенная экстирпация матки (по Вертгейму – Мейгсу): подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки – от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию; мочеточники мобилизуют полностью до места впадения в мочевой пузырь; маточные сосуды пересекают у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов;
- ✓ IV тип – гистерэктомия с полным удалением всей околоматочной клетчатки, верхней пузырной артерии, пузырно-маточных, кардинальных и крестцово-маточных связок, 3/4 влагалища и тазовых лимфатических узлов;
- ✓ V тип – частичная тазовая экзентерация: подразумевает объем операции IV типа, удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря.

Травма мочеточника

Травма мочеточника встречается в 0.5–1% случаев всех операций на органах таза [30], при этом чаще всего (в 75%) мочеточники повреждаются именно во время гинекологических операций [31]. Характер травмы может быть различным: частичное или полное пересечение, прокол иглой, авульсия (отрыв), лигирование, размозжение, деваскуляризация, коагуляционная травма, ангуляция

(перегиб) [32, 33]. Но, согласно данным проспективного исследования FINHYST, в ходе которого были проанализированы осложнения 5279 гистерэктомий, выполненных в 2006 г. в клиниках Финляндии, девять из 10 повреждений мочеточника были диагностированы в послеоперационном периоде [34]. Недиагностированная интраоперационно травма мочеточника может привести к развитию мочевого перитонита, забрюшинного мочевого затека (уринома), стриктуры мочеточника и уретерогидронефротической трансформации, мочеточниково-влагалищных и мочеточниково-кожных свищей. Двусторонняя травма мочеточников может привести к острой постренальной почечной недостаточности. Присоединение бактериальной инфекции приводит к развитию острого пиелонефрита и уросепсиса [32]. Наиболее часто травма мочеточника случается при радикальной гистерэктомии, выполняемой по поводу рака шейки матки [35–38]. Частота мочеточниково-влагалищных свищей после радикальной гистерэктомии составляет 1.3–2.43% [38–40]. Так, по данным И.В. Берлева и А.Ф. Урманчевой, из 80 пациенток, которым была выполнена лапароскопическая радикальная гистерэктомия по поводу рака шейки матки, травма мочеточника отмечена в трех случаях (3.75%). При этом коагуляционная травма предпузырного отдела мочеточника с необходимостью его стентирования интраоперационно обнаружена у одной пациентки. У двух других пациенток сформировались мочеточниково-влагалищные свищи на 23-и и 25-е сутки после операции. Анализ полученных осложнений, проведенный авторами, позволил предположить латеральную коагуляционную травму мочеточников в процессе их туннелирования в предпузырном отделе (пространство

Ябуки) переднего параметрия [41]. Гистерэктомии, выполняемые по поводу доброкачественной гинекологической патологии, сопровождаются травмой мочеточников значительно реже. Так, по данным Т.Н. Brummer и соавт., проанализировавших 5279 гистерэктомий, выполненных по поводу доброкачественной патологии, частота травмы мочеточников составила 0.2% [34].

С учетом тесной эмбриологической, анатомической и физиологической связи органов мочевой и половой систем существуют определенные предпосылки для травмы органов мочевой системы при гинекологических операциях. Не вдаваясь в подробности описательной анатомии органов женской мочевой системы, остановимся на тех анатомических особенностях, которые могут являться предпосылкой к травме мочеточника при гистерэктомии или, наоборот, являясь ориентирами, способствовать его идентификации во время операции.

В мочеточнике выделяют три отдела: абдоминальный, тазовый и интрамуральный. Абдоминальный отдел мочеточника расположен забрюшинно, вдоль передней поверхности большой поясничной мышцы и окружен фасциальным футляром и клетчаткой, благодаря которым обладает значительной подвижностью. Визуальная и тактильная дифференцировка абдоминального отдела мочеточника интраоперационно затруднительна. А на границе абдоминального и тазового отделов, на уровне перекреста с подвздошными сосудами мочеточник располагается под листком брюшины, и его можно отделить от границы полости таза до места пересечения его с маточными артериями [42]. На этом уровне мочеточник идентифицировать легче всего [43]. Помощь в обнаружении мочеточника могут оказать его характерная перистальтика и отсутствие пульсации в отличие от артерии (но необходимо помнить о возможности передаточной пульсации!). Существуют и специальные приемы для идентификации мочеточника. При легком скольжении вдоль мочеточника кончиками указательного и большого пальцев кисти слышатся потрескивающие или щелкающие звуки [42]. Примерно на уровне одной трети расстояния между почками и подвздошными сосудами яичниковые сосуды перекрещивают мочеточники сверху и располагаются по отношению к ним антелатерально [42]. Нередко ранение мочеточника происходит именно здесь на этапе лигирования или коагуляции воронко-тазовой связки с яичниковыми сосудами [42]. Технические сложности при осуществлении гемостаза могут возникнуть в случае короткой и содержащей большое количество жировой клетчатки воронко-тазовой связки. В случае пересечения воронко-тазовой связки после недостаточно эффективной электрокоагуляции яичниковые сосуды могут сократиться и сместиться вглубь культи воронко-тазовой связки и привести к возникновению гематомы в ее толще, которая может распространиться до стенки таза и забрюшинного пространства. Попытки захвата и коагуляции больших массивов тканей без должного визуального контроля могут привести к коагуляционной травме мочеточника. Только поэтапная коагуляция или лигирование кровотокающих сосудов *ad oculus* и предварительная идентификация мочеточника могут быть профилактикой его травмы.

На уровне входа в малый таз отмечают различия в топографии левого и правого мочеточников. Правый мочеточник в отличие от левого пересекает наружные

подвздошные сосуды, в то время как левый мочеточник – общие подвздошные сосуды. Это важно помнить, особенно при дифференциации мочеточника и внутренней подвздошной артерии в условиях измененной анатомической картины. А такая ситуация возникает при необходимости выполнения гистерэктомии и перевязки внутренних подвздошных артерий по акушерским показаниям.

Далее оба мочеточника спускаются в таз, занимая положение медиально и параллельно внутренним подвздошным артериям, проходят через параректальные пространства до кардинальных связок [42]. При этом мочеточник вместе с мезоуретером разделяет параректальное пространство на медиальное (пространство Окабаяши) и латеральное (пространство Лацко) [41]. Для обеспечения безопасности мочеточника на этапе рассечения заднего листка широкой связки матки существует методика «окна», которая используется преимущественно при лапароскопической гистерэктомии. После пересечения круглой связки матки и переднего листка широкой связки матки производят отсепаровку рыхлой клетчатки латеральнее маточных сосудов до момента обнажения внутренней поверхности заднего листка широкой связки матки. Затем брюшину заднего листка рассекают на небольшом протяжении в бессосудистой зоне. Сформированное таким образом небольшое «окно» механически расширяют разнонаправленными тракциями двух введенных в него инструментов [1]. В результате данного приема мочеточник смещается к стенке таза и дифференцируется сосудистый пучок воронко-тазовой связки. Риск травмы мочеточника на этом уровне значительно возрастает при вовлечении в патологический процесс заднего листка широкой связки матки. Это наиболее часто происходит при наружном генитальном эндометриозе, гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки и при раке яичников. Яичники, пораженные эндометриозом, обычно фиксированы спайками к задним листкам широкой связки матки в области яичниковых ямок [22]. После разделения спаек и восстановления анатомических взаимоотношений иссечение инфильтрированной брюшины заднего листка широкой связки матки с эндометриоидными гетеротопиями и осуществление коагуляционного гемостаза необходимо выполнять после идентификации хода мочеточника [22]. В.И. Краснопольский и соавт. считают показанным выделение мочеточника при гистерэктомии, выполняемой по поводу гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки, при наличии выраженного инфильтративного процесса в параметрии с нарушением пассажа мочи, а также при высоком риске травмы мочеточника, когда он «подтянут» воспалительным инфильтратом и находится в зоне вмешательства. Выделение мочеточника из инфильтрата целесообразно начинать после пересечения воронко-тазовой связки почти у места ее отхождения – именно здесь проще всего отыскать неизмененный отдел мочеточника. Далее мочеточник следует отделить от заднего листка широкой связки матки, после чего становятся отчетливо видны границы инфильтрата и мочеточника, и освобождение последнего уже не представляет трудностей [44]. При канцероматозе брюшины мочевого пузыря, пузырно-маточного и прямокишечно-маточного углубления брюшину указанных областей необходимо удалить вместе с маткой и придатками. При перитонэктомии прямокишечно-маточного углубления необходимо

отделить мочеточники от инфильтрированной брюшины на всем протяжении от уровня подвздошных сосудов до кардинальных связок [22, 45].

Далее мочеточники спускаются в таз и входят в ткань кардинальных связок. В точке входа в кардинальную связку маточная артерия пересекает мочеточник, располагаясь над ним (мнемоническое правило для запоминания – «вода под мостом»), а влагалищная артерия – под ним [33, 41, 42]. В месте перекреста с маточными артериями и до впадения в мочевой пузырь мочеточники отстоят от шейки матки на 0.8–2.5 см [32]. Варианты взаимоотношения маточной артерии и мочеточника явились предметом специального изучения В.М. Марголина, который при разработке трансвагинального доступа к предпузырному отделу мочеточника обнаружил, что левый мочеточник расположен в 2.05 см от ребра шейки матки, а правый – в 3.05 см [32, 46, 47].

Топографические взаимоотношения мочеточника и маточной артерии крайне важны, поскольку лигирование маточных артерий является одним из наиболее ответственных этапов гистерэктомии. По мнению В.Н. Подольского, варианты взаимоотношений маточной артерии и мочеточника представляют ту топографо-анатомическую особенность, знание которой обеспечивает успех оперативного вмешательства в области малого таза у женщин [48], и наибольшее практическое значение при выполнении гистерэктомии, безусловно, имеет расположение перекреста мочеточника с маточной артерией по отношению к внутреннему зеву [49]. А.С. Максимов и соавт., проведя анатомическое исследование на фиксированных и нефиксированных трупах женского пола в возрасте от 32 до 67 лет, обнаружили, что с возрастом расстояние от места пересечения маточной артерии с тазовым отделом мочеточника до ребра матки увеличивается и что у женщин репродуктивного возраста перекрест маточной артерии с мочеточником располагается чаще всего на уровне внутреннего зева, у женщин старшего возраста – на уровне средней трети шейки матки [50].

Существует два места, в которых при выполнении гистерэктомии маточная артерия может быть лигирована безопасно. При выполнении простой гистерэктомии лапаротомным или лапароскопическим доступом пересечение сосудистого пучка проводится, как правило, на уровне или чуть ниже внутреннего зева, непосредственно у ребра матки [1, 17, 22, 42, 51, 52]. Пересечение и лигированию сосудистого пучка матки предшествуют его тщательная препаровка в слое рыхлой соединительной ткани и рассечение заднего листка широкой связки матки до места крепления к шейке матки крестцово-маточных связок [22]. При выполнении гистерэктомии лапаротомным доступом зажим на маточную артерию накладывают на уровне внутреннего маточного зева перпендикулярно матке. По мнению В.И. Краснопольского и соавт., для включения в зажим всего сосудистого пучка целесообразно использовать следующий прием: концы браншей раскрытого зажима размещают на передней и задней поверхностях шейки матки, а при закрытии кремальеры зажима концы браншей «соскальзывают» с шейки матки, включая, таким образом, весь сосудистый пучок [51]. Уменьшению риска травмы мочеточника также способствует использование маневра Виарта – смещение кнаружи и кпереди мочевого пузыря и оттягивание матки кзади с целью отдаления маточной артерии от мочеточ-

ника [53]. При лапароскопической гистерэктомии для аналогичной тракции матки в краниальном направлении и в контрлатеральную сторону при лигировании маточной артерии используется маточный манипулятор. Дополнительными преимуществами использования маточного манипулятора являются: обеспечение тракции матки в нужном направлении, хорошая визуализация сводов влагалища, поддержание пневмоперитонеума на этапе кольпотомии [1, 17]. Таким образом, создавая удобство для оператора, маточный манипулятор обеспечивает определенную безопасность мочеточника в процессе гистерэктомии. Еще одним приемом, обеспечивающим увеличение расстояния между мочеточником и маточной артерией при лапароскопической гистерэктомии, может быть предварительное пересечение крестцово-маточной связки [52].

Кровотечение из маточного сосудистого пучка является одной из частых причин травмы мочеточника. Необходимо помнить, что любые «слепые» манипуляции в параметрии (наложение кровоостанавливающих зажимов вслепую, прошивание или коагуляция больших массивов тканей, пересечение недифференцированных трубчатых структур) могут привести к повреждению мочеточника. Только после идентификации мочеточника можно осуществлять прицельный гемостаз [51].

Топография мочеточника может быть значительно изменена при наличии шеечных и интралигаментарных узлов миомы матки [32]. Мочеточник в такой ситуации может располагаться по передней, боковой или задней поверхности по отношению к узлу миомы [33]. Поэтому при выполнении гистерэктомии с таким расположением узла сначала целесообразно определить положение мочеточника, а вылушивание узла миомы стараться проводить точно в нужном хирургическом слое [23]. Сосудистые пучки матки в такой ситуации часто приходится лигировать дважды: первый раз – над миоматозным узлом и второй – уже в типичном месте, предварительно мобилизовав и «спустив» сосудистый пучок вдоль узла миомы в процессе его вылушивания. Образовавшуюся длинную культю маточных сосудов после первого лигирования укорачивают, выполнив повторное лигирование в типичном месте уже после полной мобилизации матки с узлом миомы и в условиях проясненной анатомической ситуации.

Если же во время хирургического вмешательства стоит задача удаления параметрия единым блоком вместе с маткой (при радикальной гистерэктомии), пересечение маточной артерии должно проводиться до уровня ее вхождения в параметрий, то есть у стенки таза в области ее начала [54].

Попытки же пересечения, коагуляции или лигирования основного ствола маточной артерии в толще параметрия в проекции места ее перекреста с мочеточником являются основной причиной травмы последнего [55]. При открытой абдоминальной гистерэктомии более типично пересечение и перевязка мочеточника в данной зоне, при лапароскопической же гистерэктомии более частым видом травмы является отсроченный коагуляционный некроз мочеточника, приводящий в итоге к формированию стриктуры мочеточника или мочеточниково-влагалищного свища. В связи с увеличением количества вмешательств в гинекологию и онкогинекологию, выполняемых лапароскопическим доступом [56], эффектив-

ный гемостаз становится одной из центральных проблем лапароскопической хирургии. Такие методы гемостаза, как прошивание и лигирование, которые традиционно используются в открытой хирургии, являются технически сложными и трудоемкими в лапароскопической хирургии. Кроме того, могут быть трудности при лапароскопическом контроле кровотечения [56], поэтому столь распространен в лапароскопической хирургии превентивный гемостаз с использованием различных хирургических энергий. Также внедрение электрохирургии, по мнению ряда авторов, внесло большой вклад в модернизацию техники радикальной гистерэктомии и улучшило ее исходы [56, 57]. Внедрение различных хирургических энергий в гинекологии и онкогинекологии привело к тому, что коагуляционный некроз стал частой разновидностью травмы мочеоточника.

В нескольких сравнительных исследованиях между биполярной коагуляцией и ультразвуковой энергией большой размер сосуда был связан с увеличением термического повреждения. Термическое воздействие биполярной коагуляцией распространялось до 3.2 мм в сосудах диаметром 6–7 мм, что говорит о безопасном запасе в 5 мм между инструментом и окружающей тканью. Биполярная коагуляция широко используется из-за удобства, экономии времени и снижения кровопотери, но требует осторожности при использовании для лигирования сосудов большого размера [58, 59]. Таким образом, еще раз следует подчеркнуть, что попытка лигирования основного ствола маточной артерии в толще параметрия в зоне перекреста с мочеоточником является причиной нераспознанной интраоперационно коагуляционной травмы мочеоточника. Исходя из этого, базовым принципом безопасной гистерэктомии как в открытом, так и в лапароскопическом варианте является пересечение восходящей ветви маточной артерии на уровне перешейка матки с последующим отсечением кардинальных и крестцово-маточных связок вдоль ребра матки [1, 60, 61].

После пересечения с маточной артерией мочеоточник входит в мочеоточниковый (вертгеймов) туннель, проходя сбоку от шейки матки и бокового влагалищного свода [41]. Далее, проходя в пузырно-маточной и пузырно-влагалищной связках, мочеоточник прилежит к передней стенке влагалища и под острым углом впадает в мочевой пузырь [41]. Практическое значение при выполнении радикальной гистерэктомии имеет пространство Ябуки – небольшое забрюшинное пространство, ограниченное передней поверхностью влагалища и местом впадения мочеоточника в мочевой пузырь [62]. Важно визуализировать ход мочеоточника для предупреждения его излишней коагуляционной травмы [41]. Коагуляционная травма мочеоточника и задней стенки мочевого пузыря в пространстве Ябуки может быть причиной комбинированного пузырно-мочеоточниково-влагалищного свища.

Профилактика травмы мочеоточников во многом зависит от их визуальной идентификации и аккуратности диссекции в непосредственной близости от них [63–65]. Профилактическая предоперационная установка мочеоточникового стента помогает визуализировать и пальпировать мочеоточник и используется в сложных случаях [68, 69] или при повторных операциях [70]. Вероятно, это также может облегчать обнаружение повреждения мочеоточника интраоперационно [64], однако не связано со снижением вероятности его повреждения [67]. Помимо

очевидных недостатков (потенциальные осложнения стентирования, увеличение времени и стоимости операции), стент может изменить расположение мочеоточника и снизить его эластичность [64, 66]. Было показано, что ретроградная инстиляция индоцианинового зеленого в мочеоточники позволяет безопасно их идентифицировать и сохранить при сложных роботизированных колоректальных операциях [71, 72].

Риск травмы мочеоточника при влагалищной гистерэктомии значительно ниже, чем при абдоминальном доступе [1, 33, 36]. По данным А. Kiran и соавт., проанализировавших результаты 377 073 гистерэктомий, выполненных в больницах Национальной службы здравоохранения Англии за период с 2001 по 2010 г., риск травмы мочеоточника при влагалищной гистерэктомии, как правило, был меньше, чем при других видах гистерэктомии (в четыре раза меньше при генитальном пролапсе и примерно в два раза меньше при миоме матки, чем при абдоминальной гистерэктомии) [36]. По данным J. Deprest и соавт., частота травмы мочеоточника была ниже при влагалищной гистерэктомии (0–0.1%), чем при абдоминальном доступе (0.2–0.3%) [1, 73].

Во время влагалищной гистерэктомии хирург не видит мочеоточник, поскольку, проходя в толще параметрия и пузырно-маточной связки и описывая нисходящую дугу перед впадением в мочевой пузырь, он остается в стороне от зоны хирургических манипуляций [22]. Но во время операции мочеоточник можно пропальпировать между большим и указательным пальцами, вводя последний в пространство между маткой и мочевым пузырем, большой палец – в свод влагалища. При этом мочеоточник пальпируется как хрящевидный шнур [22].

В профилактике ранения мочеоточников наибольшее значение имеют три технических приема. Тракция матки в каудальном направлении и кзади приводит к тому, что маточная артерия становится расположенной почти параллельно ее восходящей ветви [23]. А использование влагалищного зеркала, введенного в брюшную полость после выполнения передней кольпотомии и вскрытия пузырно-маточной складки брюшины, приводит к контракции, отдаляет шейку матки от мочеоточников, предохраняя от ранения мочевого пузыря и мочеоточники [23, 3]. Третья техническая особенность – это наложение зажимов непосредственно по шейке матки, а затем – по ребру матки [51].

Травма мочевого пузыря

Согласно данным проспективного исследования FINHYST, в ходе которого были проанализированы осложнения 5279 гистерэктомий, выполненных в 2006 г. в клиниках Финляндии, частота травмы мочевого пузыря при открытой абдоминальной гистерэктомии составила 0.9%, при лапароскопической гистерэктомии – 1.0%, при влагалищной гистерэктомии – 0.6%. При этом 88% повреждений мочевого пузыря были распознаны интраоперационно [34].

В современных развитых странах большая часть пузырно-влагалищных свищей является осложнением хирургических вмешательств на органах малого таза – так называемые гинекологические свищи [74, 75]. Таким образом, пузырно-влагалищные свищи, являясь следствием нераспознанной интраоперационно травмы мочевого пузыря, свидетельствуют и о частоте травмы мочево-

го пузыря при различных операциях. Р. Hilton и соавт. проанализировали риск возникновения пузырно-влагалищных и уретровлагалищных свищей после 343 771 гистерэктомии, выполненной в Англии в период с 2000 по 2008 г. В целом одна из 788 гистерэктомий в Англии осложняется пузырно-влагалищным или уретровлагалищным свищем. Риск развития мочеполювого свища был ассоциирован с типом гистерэктомии и показаниями к ней. Самая высокая частота формирования мочеполювых свищей отмечена после радикальной гистерэктомии по поводу рака шейки матки (1.15%) и самая низкая – после влагалищной гистерэктомии при генитальном пролапсе (0.03%) [76].

При выполнении гистерэктомии абдоминальным доступом ранение мочевого пузыря может произойти еще на этапе вхождения в брюшную полость [23, 32]. Нередко мочевой пузырь травмируется при выполнении нижнесрединной лапаротомии или разреза по Пфанненштилю. Поскольку мочевой пузырь расположен мезоперитонеально, как правило, его травмируют при вскрытии брюшной полости, точнее, во время рассечения переходной складки брюшины, особенно когда мочевой пузырь переполнен мочой [32]. Если при вскрытии брюшины начинается сильное кровотечение в нижнем углу раны, вероятно повреждение мочевого пузыря [23]. По мнению Д.В. Кана, если перед операцией полностью эвакуировать мочу, брюшную стенку рассекать послойно, а брюшину вскрывать выше места ее перехода на мочевой пузырь, то травму можно полностью исключить [32]. Но также необходимо помнить, что мочевой пузырь может быть смещен кверху опухолью матки или яичника [23]. Для минимизации риска травмы мочевого пузыря целесообразно выполнение не продольного линейного разреза брюшины, а разреза в виде перевернутой буквы «У». После выполнения продольного разреза брюшины выше уровня верхушки мочевого пузыря его затем продолжают вдоль пупочных артерий с обеих сторон. Это позволяет широко раскрыть брюшную полость и минимизировать риск травмы верхушки мочевого пузыря.

При выполнении лапароскопической гистерэктомии повреждение мочевого пузыря также возможно уже на этапе осуществления доступа в брюшную полость [77–80]. По данным А.А. Yüzre, как минимум четверть опрошенных канадских акушеров-гинекологов имели опыт повреждения внутренних органов иглой Вереща или троакаром, причем в половине случаев для коррекции повреждений потребовалась конверсия на лапаротомию. При анализе 135 997 лапароскопических вмешательств отмечено 274 таких повреждения. Большинство ранений внутренних органов (39.8%) были нанесены иглой Вереща, 37.9% – первым троакарном и 22.2% – последующими троакарами [77, 80, 81]. Именно при введении вторичных троакаров возможно повреждение мочевого пузыря, особенно у пациенток, имеющих оперативные вмешательства на органах таза в анамнезе [79]. По мнению И.В. Федорова и соавт., катетер в мочевом пузыре должен присутствовать при выполнении любых лапароскопических вмешательств на органах малого таза. Иногда возникает необходимость определения контуров мочевого пузыря наполнением его физиологическим раствором, но основное время операции мочевой пузырь должен быть в опорожненном состоянии [80]. Дополнительные троакары необходимо вводить под визуальным контролем, определив контуры

мочевого пузыря, следует избегать введения троакаров очень близко к лонному сочленению. Верный признак травмы мочевого пузыря при лапароскопических операциях – появление газа в мочеиспускателе [79].

Собственно при выполнении абдоминальной гистерэктомии наиболее часто мочевой пузырь повреждается при рассечении пузырно-маточной складки брюшины, отделении мочевого пузыря от передней поверхности шейки матки и верхней части влагалища и ушивании культи влагалища [43, 51, 80]. Рассечение пузырно-маточной складки брюшины в типичной ситуации не представляет каких-либо технических трудностей. Складку брюшины необходимо рассекать между шейкой матки и мочевым пузырем, поскольку рассечение брюшины слишком близко к шейке матки, где она малоподвижна, приводит к нарушению дифференциации слоев и трудностям при смещении мочевого пузыря, а слишком близко к мочевому пузырю – к риску его травмы. Для определения оптимальной траектории рассечения пузырно-маточной складки брюшины необходимо приподнять ее пинцетом или граспером (при лапароскопической гистерэктомии) и оценить ее подвижность [43, 51, 80]. Дальнейшее отделение мочевого пузыря от шейки матки и передней стенки влагалища возможно острым (с использованием ножниц или какой-либо хирургической энергии) или тупым путем (с использованием тупого тупфера). Ф. Новак предлагает после рассечения пузырно-маточной складки брюшины ввести в отверстие брюшины большой палец хирурга, повернутый ногтевой фалангой к мочевому пузырю, одновременно кистью и другими пальцами захватив матку по окружности. Далее большой палец продвигают вперед, отделяя мочевой пузырь от шейки матки и влагалища по средней линии на расстоянии по меньшей мере 2 см, а затем, передвигая палец вправо и влево, освобождают мочевой пузырь по боковым сторонам [23]. В любом случае основной принцип отделения мочевого пузыря – проведение диссекции по средней линии, строго по передней поверхности шейки матки. Поэтому в сложной анатомической ситуации, особенно при наличии перешеечных интралигаментарных узлов миомы матки, перед началом диссекции необходимо определить точное положение шейки матки как анатомического ориентира для профилактики травмы мочевого пузыря, мочеточников и сосудистых пучков матки [51].

Кроме атипичных интралигаментарных узлов миомы, и другие патологические процессы в пузырно-маточном пространстве могут изменять анатомическую картину и затруднять диссекцию мочевого пузыря (эндометриозные инфильтраты и канцероматоз пузырно-маточной складки брюшины, рубцово-спаечный процесс после кесарева сечения). Согласно данным проспективного исследования FINHYST, в ходе которого были проанализированы осложнения 5279 гистерэктомий, выполненных в 2006 г. в клиниках Финляндии, было обнаружено, что риск травмы мочевого пузыря при гистерэктомии был повышен при наличии в анамнезе кесарева сечения и больших размерах матки (более 500 г) [35].

Выраженный рубцовый процесс в пузырно-маточном пространстве, «врастание» мочевого пузыря в шейку матки (особенно при наличии несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения) затрудняют диссекцию мочевого пузыря и повышают риск его травмы. В такой ситуации бывает целесообразно начать диссекцию моче-

вого пузыря латеральнее с обеих сторон, подходя к зоне наиболее выраженных рубцовых изменений в последнюю очередь [51].

Особенностью гистерэктомии при раке яичников и канцероматозе тазовой брюшины является необходимость выполнения тазовой перитонэктомии единым блоком вместе с маткой и придатками. Выполнение тазовой перитонэктомии начинается с выделения верхушки и краев мочевого пузыря, а затем продолжается выполнением тщательной диссекции между инфильтрированной брюшиной и стенкой мочевого пузыря. В данной ситуации рекомендуется ориентироваться на урахус, чтобы обеспечить доступ к бессосудистой плоскости между мочевым пузырем и брюшиной. Не рекомендуется проводить диссекцию тупым путем, поскольку это может вызвать кровотечение и привести к травме мочевого пузыря. По мере продвижения к шейке матки пересекают круглые связки матки с обеих сторон. После достижения шейки матки дальнейшую диссекцию проводят по стандартной методике [45]. При выполнении гистерэктомии единым блоком с тазовой брюшиной и в рамках модифицированной задней экзентерации при раке яичников часто оказывается удобной методика ретроградной гистерэктомии, когда вначале открывается передняя стенка влагалища, затем, следуя по шейке матки, пересекаются боковые и задняя стенки влагалища, и только после этого выполняется поэтапное пересечение крестцово-маточно-кардинального комплекса с обеих сторон.

При недостаточной отсепаровке мочевого пузыря от передней стенки влагалища возможно его повреждение при выполнении циркулярной кольпотомии [32]. При лапароскопической гистерэктомии использование маточного манипулятора позволяет лучше идентифицировать влагалищные своды и границу между передней стенкой влагалища и задней стенкой мочевого пузыря. При ушивании влагалища также существует реальная опасность прошивания задней стенки мочевого пузыря [22]. При открытом абдоминальном доступе факторами риска такого повреждения могут являться избыточный вес пациентки, узкое операционное поле, плохая визуализация границы передней стенки влагалища и задней стенки мочевого пузыря при кровотечении из краев влагалища, физическая усталость ассистентов к концу операции, приводящая к недостаточной тракции мочевого пузыря кпереди.

Несмотря на то что частота травмы мочевого пузыря при влагалищной гистерэктомии ниже, чем при лапароскопическом и открытом абдоминальном доступах [34], влагалищный доступ имеет свои особенности.

Первым этапом влагалищной гистерэктомии является выполнение передней, задней или циркулярной кольпотомии. При планировании передней кольпотомии важно идентифицировать так называемую мочепузырную борозду – поперечную складку влагалища, отмечающую переход свободной части влагалища, расположенной над мочевым пузырем, в часть влагалища, интимно фиксированную к шейке матки [22]. От правильного выполнения разреза передней стенки влагалища во многом зависят правильное техническое выполнение и безопасность последующих этапов операции. Именно по этой борозде выполняют переднюю кольпотомию. Хирурги-новички обычно выполняют разрез передней стенки влагалища слишком близко к шейке матки, опа-

саясь повреждения мочевого пузыря, не находя таким образом суправагинальной перегородки и пузырно-маточного клетчаточного пространства, внедряются в ткань шейки матки [22, 82]. Если же разрез влагалища выполнен слишком высоко, это повышает риск травмы мочевого пузыря [82].

При дальнейшем отделении мочевого пузыря от шейки матки возможна его травма из-за выполнения диссекции в неправильном слое, рубцово-спаечного процесса после кесарева сечения [34]. Для обнажения и вскрытия пузырно-маточной складки брюшины особенно важно правильно использовать влагалищное зеркало. При захвате зеркала мизинец располагают на середине инструмента и одновременно большим пальцем нажимают на его конец, в результате чего рабочая часть зеркала, расположенная во влагалище, как бы являясь плечом рычага, отодвигает мочевой пузырь вверх [23]. А тракция шейки матки пулевыми щипцами или щипцами Мюзо книзу позволяет четко идентифицировать надвлагалищную порцию шейки матки и продвигаться по ней до пузырно-маточной складки брюшины, вскрытие которой также может таить опасность травмы мочевого пузыря. Если между пальцем и маткой определяется толстый слой ткани, это может быть стенка мочевого пузыря [23]. При технических трудностях, связанных со вскрытием пузырно-маточной складки брюшины, возможно выполнение задней кольпотомии при введении указательного пальца хирурга в пузырно-маточное углубление со стороны брюшной полости для лучшей идентификации пузырно-маточной складки брюшины. После вскрытия пузырно-маточной складки брюшины переднее влагалищное зеркало продвигают глубже и вводят в брюшную полость. Не рекомендуется убирать влагалищное зеркало до тех пор, пока не будет удалена матка, – оно предохраняет от ранений мочевой пузырь и мочеточники [23].

Заключение

Анатомическая, эмбриональная и функциональная близость органов мочевой и женской половой систем определяет урологические риски гинекологической хирургии. Знание нормальной анатомии, понимание патологоанатомических изменений при различных гинекологических заболеваниях, знание технических приемов, способствующих предупреждению травмы мочевого пузыря и мочеточников, развитие хирургической эрудиции помогут сделать гистерэктомию более безопасной операцией в руках каждого хирурга.

Литература

1. Кулаков В.И. и др. Гистерэктомия и здоровье женщины. – М.: Медицина. – 1999. [Kulakov V.I. et al. Hysterectomy and women's health. – Moscow: Meditsina. – 1999. In Russian].
2. Доброхотова Ю.Э. и др. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. [Dobrokhotova Yu.E. et al. Posthysterectomy syndrome. Diagnosis and treatment. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2017. In Russian].
3. Lycke K.D. et al. Trends in hysterectomy incidence rates during 2000–2015 in Denmark: shifting from abdominal to minimally invasive surgical procedures // Clin Epidemiol. – 2021. – P. 407–416. doi: 10.2147/CLEP.S300394.

4. Кулаков В.И. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного возраста, перенесших гинекологические операции. Пути и перспективы решения // Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возрастов. – 1995. – С. 3–8. [Kulakov V.I. Health problems of late reproductive age women who underwent gynecological surgery. Ways and prospects of the solution // Problemy zdorovya zhenshchin pozdnego reproduktivnogo i starshego vozrastov. – 1995. – P. 3–8. In Russian].
5. Committee on Gynecologic Practice. Choosing the route of hysterectomy for benign disease // *Obstet Gynecol.* – 2017. – V. 129. – № 6. – P. 1149–1150.
6. Pandey D. et al. An audit of indications, complications, and justification of hysterectomies at a teaching hospital in India // *Int J Reprod Med.* – 2014. – V. 2014. – 279273. doi: 10.1155/2014/279273.
7. Jacoby V.L. et al. Nationwide use of laparoscopic hysterectomy compared with abdominal and vaginal approaches // *Obstet Gynecol.* – 2009. – V. 114. – № 5. – P. 1041–1048. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b9d222.
8. Плеханов А.Н. и др. Использование различных доступов для выполнения гистерэктомии в современной гинекологической практике // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2004. – Т. 53. – № 2. – С. 66–71. [Plekhanov A.N. et al. The use of various approaches for performing hysterectomy in modern gynecological practice // *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney* (Journal of Obstetrics and Women's Diseases). – 2004. – V. 53. – № 2. – P. 66–71. In Russian].
9. Harris M.B. et al. Changing hysterectomy patterns after introduction of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – V. 171. – № 2. – P. 340–344.
10. Шумкова П.В. 175 лет гистерэктомии в России // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* – 2018. – Т. 4. – № 3 (22). – С. 16–19. [Shumakova P.V. 175 years of hysterectomy in Russia // *Vestnik soveta molodyh uchenykh i specialistov Chelyabinskoy oblasti* (Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region). – 2018. – V. 4. – № 3 (22). – P. 16–19. In Russian].
11. Olsson J.H. et al. A randomised prospective trial comparing laparoscopic and abdominal hysterectomy // *BJOG. Int J Obstet Gynaecol.* – 1996. – V. 103. – № 4. – P. 345–350. doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09740.x
12. Consultant C.O. et al. Three methods for hysterectomy: a randomised, prospective study of short term outcome // *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* – 2000. – V. 107. – № 11. – P. 1380–1385. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11652.x
13. Stark G. Ergebnisse der erhebungen postoperativer komplikationen // Stark G., Hrsg. Problematik der qualitatssicherung in der gynakologie. Nurnberger symposium. – Grafelfing: Demeter. – 1980. – P. 53–57.
14. Stark G. Qualitatssicherung in der operativen gynakologie // Stark G., Hrsg. Umstrittene probleme in der gebertshilfe und gynakologie. Nurnberger symposium. – Grafelfing: Demeter. – 1984. – P. 146–149.
15. Wingo P.A. The mortality risk associated with hysterectomy // *Am J Obstet Gynecol.* – 1985. – V. 152. – P. 803.
16. Aarts J.W.M. et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – V. 2015. – № 8. – CD003677. doi: 10.1002/14651858.CD003677.pub5.
17. Мини-инвазивная гинекологическая хирургия. Под ред. О. Истре. Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. [Mini-invasive gynecological surgery. Istre O., ed. Moscow: GEOTAR-Media. – 2017. In Russian].
18. FDA. Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication. – 2014.
19. Sizzi O. et al. Assessing the risk of laparoscopic morcellation of occult uterine sarcomas during hysterectomy and myomectomy: literature review and the ISGE recommendations // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – V. 220. – P. 30–38.
20. Multinu F. et al. Practice patterns and complications of benign hysterectomy following the FDA statement warning against the use of power morcellation // *JAMA Surg.* – 2018. – V. 153. – № 6. – P. e180141–e180141.
21. Плеханов А.Н. и др. Дифференцированный подход к выбору операционного доступа для гистерэктомии // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2012. – № 4. – С. 130–133. [Plekhanov A.N. et al. Differentiated approach to the choice of surgical access for hysterectomy // *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* (Bulletin of the Russian Military Medical Academy). – 2012. – № 4. – P. 130–133. In Russian].
22. Хирш Х. и др. Оперативная гинекология. Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-медиа. – 1999. [Khirsh H. et al. Operative gynecology. – Moscow: GEOTAR-Media. – 1999. In Russian].
23. Новак Ф. Оперативная гинекология. Пер. с англ. – М.: Медицина. – 1989. [Novak F. Operative gynecology. – Moscow: Meditsina. – 1989. In Russian].
24. Garry R. et al. Laparoscopic hysterectomy – definitions and indications // *Gynecol Endosc.* – 1994. – V. 3. – P. 1–3.
25. Twijnstra A.R. et al. Twenty-first century laparoscopic hysterectomy: should we not leave the vaginal step out? // *Gynecol Surg.* – 2009. – V. 6. – № 4. – P. 311–316. doi: 10.1007/s10397-009-0481-7.
26. Piver M.S. et al. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer // *Obstet Gynecol.* – 1974. – V. 44. – № 2. – P. 265–272.
27. Querleu D. et al. Classification of radical hysterectomy // *Lancet Oncol.* – 2008. – V. 9. – № 3. – P. 297–300.
28. Cibula D. et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection // *Gynecol Oncol.* – 2011. – V. 122. – № 2. – P. 264–268.
29. Querleu D. et al. Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy // *Ann Surg Oncol.* – 2017. – V. 24. – P. 3406–3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z.
30. Mattingly R.F. et al. Acute operative injury to the lower urinary tract // *Clin Obstet Gynaecol.* – 1978. – V. 5. – № 1. – P. 123–149.
31. Gorchev G. et al. Anatomical and surgical meaning of the ureters during the performance of radical hysterectomy // *Akush Ginekolog.* – 2006. – V. 45. – № 4. – P. 28–32.

32. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. – М.: Медицина. – 1986. [Kan D.V. et al. Guidelines for obstetric and gynecological urology. – Moscow: Meditsina. – 1986. In Russian].
33. Лоран О.Б. и др. Экстренная урогинекология. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. [Loran O.B. et al. Emergency urogynecology. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2020. In Russian].
34. Brummer T.H. et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors // Hum Reprod. – 2011. – V. 26. – № 7. – P. 1741–1751.
35. Symmonds R.E. Ureteral injuries associated with gynecologic surgery: prevention and management // Clin Obstet Gynecol. – 1976. – V. 19. – № 3. – P. 623–644.
36. Kiran A. et al. The risk of ureteric injury associated with hysterectomy: a 10-year retrospective cohort study // BJOG Int J Obstet Gynaecol. – 2016. – V. 123. – № 7. – P. 1184–1191.
37. Hwang J.H. et al. Urologic complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy // Int Urogynecol J. – 2012. – V. 23. – P. 1605–1611.
38. Likic I.S. et al. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – V. 199. – № 6. – P. 644.e1–3.
39. Torres-Lobaton A. et al. Complications of radical hysterectomy during management of stage Ib and IIa cervix uteri cancer. Experience with 145 patients // Ginecologia y Obstetricia de Mexico. – 1996. – V. 64. – P. 265–271.
40. Hatch K.D. et al. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy // Gynecol Oncol. – 1984. – V. 19. – № 1. – P. 17–23.
41. Берлев И.В. и др. Рак шейки матки. – СПб.: ЭкоВектор. – 2018. [Berlev I.V. et al. Cervical cancer. – Saint-Petersburg: EkoVektor. – 2018. In Russian].
42. Баггиш М.С. и др. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. – М.: МИА (Медицинское информационное агентство). – 2018. [Baggish M.S. et al. Atlas of pelvic anatomy and gynecological surgery. – Moscow: MIA (Medical News Agency). – 2018. In Russian].
43. Херт Г. Оперативная урогинекология. Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2003. [Khert G. Operative urogynecology. – Moscow: GEOTAR-MED. – 2003. In Russian].
44. Краснополяский В.И. и др. Гнойная гинекология. 2-е изд. – М.: Медпресс. – 2006. [Krasnopol'skiy V.I. et al. Purulent gynecology. 2nd edn. – Moscow: Medpress. – 2006. In Russian].
45. Cecil T. et al. Practical guide to peritoneal malignancy: the PMI manual. – Boca Raton: CRC Press. – 2019.
46. Кан Д.В. и др. Анатомо-клиническое обоснование уретеролитотомии трансвагинальным способом // Советская медицина. – 1982. – № 4. – С. 33–36. [Kan D.V. et al. Anatomical and clinical justification of ureterolithotomy by transvaginal method // Sovetskaya meditsina (Soviet medicine). – 1982. – № 4. – P. 33–36. In Russian].
47. Выренков И.Е. и др. Топографо-анатомическое обоснование чрезвлагалищного доступа к тазовому отделу мочеточника // Урология и нефрология. – 1983. – № 3. – С. 41–46. [Virenkov I.E. et al. Topographic and anatomical justification of extra-vaginal access to the pelvic ureter // Urologiya i nefrologiya (Urology and Nephrology). – 1983. – № 3. – P. 41–46. In Russian].
48. Подольский В.Н. Вариационная анатомия и синтопия маточной артерии и мочеточника: дисс. ... канд. мед. наук. – Казань. – 1969. [Podolskiy V.N. Variational anatomy and syntopy of the uterine artery and ureter: diss. ... candidate of medical sciences. – Kazan. – 1968. In Russian].
49. Сазонова Е.О. и др. Особенности анатомических взаимоотношений мочеточников в малом тазу у женщин // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 55–60. [Sazonova E.O. et al. Features of anatomical relationships of the ureters in the pelvis in women // Endoskopicheskaya khirurgiya (Endoscopic surgery). – 2018. – V. 24. – № 1. – P. 55–60. In Russian]. doi: 10.17116/endoskop201824155-60.
50. Максимов А.С. и др. К вопросу о топографии маточной артерии и тазового отдела мочеточника у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – № 5. – С. 64. [Maksimov A.S. et al. On the topography of the uterine artery and pelvic ureter in women of reproductive and postmenopausal age // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney (Journal of Obstetrics and Women's Diseases). – 2006. – V. 55. – № 5. – P. 64. In Russian].
51. Краснополяский В.И. и др. Оперативная гинекология. 2-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ. – 2013. [Krasnopol'skiy V.I. et al. Operative Gynecology. 2nd edn, revised. – Moscow: MEDpress-inform. – 2013. In Russian].
52. Попов А.А. и др. Урогенитальные осложнения при лапароскопической гистерэктомии: материалы сборника «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области». – М.: МЕДпресс-информ. – 2003. [Popov A.A. et al. Urogenital complications during laparoscopic hysterectomy: materials of the collection "Actual problems of obstetrics and gynecology and prospects for their solution in the Moscow region". – Moscow: MEDpress-inform. – 2003. In Russian].
53. Бургеле Т. и др. Риск мочеточниково-пузырных повреждений в хирургии живота и таза. – Бухарест: Медицинское издательство. – 1972. [Burgale T. et al. The risk of ureteric-bladder injuries in abdominal and pelvic surgery. – Bucharest: Medical Publishing House. – 1972. In Russian].
54. Никогосян С.О. и др. Хирургическая анатомия малого таза: значение параметрия // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 11–18. [Nikogosyan S.O. et al. Surgical anatomy of the pelvis: the value of parametrium // Tazovaya khirurgiya i onkologiya (Pelvic surgery and oncology). – 2019. – V. 9. – № 1. – P. 11–18. In Russian].
55. Елисеев Д.Э. и др. Мочеточниково-влагалищные свищи: от этиологии к тактике лечения // ЭКУ. – 2020. – № 2. – С. 150–157. [Eliseev D.E. et al. Uretero-vaginal fistulas: from etiology to treatment tactics // EKV. – 2020. – № 2. – P. 150–157. In Russian].

56. Fagotti A. et al. Randomized study comparing use of THUNDERBEAT technology vs standard electrosurgery during laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2014. – V. 21. – № 3. – P. 447–453.
57. Ushijima K. et al. Controversies surrounding type III radical abdominal hysterectomy and its procedure using new instruments // *Korean J Obstet Gynecol.* – 2012. – V. 55. – № 4. – P. 225–229.
58. Seehofer D. et al. Safety and efficacy of new integrated bipolar and ultrasonic scissors compared to conventional laparoscopic 5-mm sealing and cutting instruments // *Surg Endosc.* – 2012. – V. 26. – P. 2541–2549.
59. Carbonell A.M. et al. A comparison of laparoscopic bipolar vessel sealing devices in the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2003. – V. 13. – № 6. – P. 377–380.
60. Hiramatsu Y. Basic standard procedure of abdominal hysterectomy: part 1 // *Surg J.* – 2019. – V. 5. – № S 01. – P. S2–S10. doi: 10.1055/s-0039-1678575.
61. Konishi I. Basic principle and step-by-step procedure of abdominal hysterectomy: Part 2 // *Surg J.* – 2019. – V. 5. – № S 01. – P. S11–S21. doi: 10.1055/s-0038-1676467.
62. Берлев И.В. и др. Интрафасциальные пространства в хирургии опухолей малого таза у женщин. – СПб.: Эко-Вектор. – 2021. [Berlev I.V. et al. Intrafascial spaces in surgery of pelvic tumors in women. – Saint-Petersburg: EkoVektor. – 2021. In Russian].
63. Brandes S. et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis // *BJU Int.* – 2004. – V. 94. – № 3. – P. 277–289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291852>.
64. Chou M.T. et al. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital // *Int Urogynecol J.* – 2009. – V. 20. – P. 689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165412/>.
65. Delacroix S.E. Urinary tract injuries: recognition and management // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2010. – V. 23. – № 02. – P. 104.
66. Pokala N. et al. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in re-operative and complicated colorectal surgery // *Int J Colorectal Dis.* – 2007. – V. 22. – P. 683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17031654/>.
67. Hird A.E. et al. Does prophylactic ureteric stenting at the time of colorectal surgery reduce the risk of ureteric injury? A systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis.* – 2021. – V. 23. – № 5. – P. 1060. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340227/>.
68. Speicher P.J. et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery // *J Surg Res.* – 2014. – V. 190. – № 1. – P. 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656474/>.
69. Coakley K.M. et al. Prophylactic ureteral catheters for colectomy: a national surgical quality improvement program-based analysis // *Dis Colon Rectum.* – 2018. – V. 61. – № 1. – P. 84.
70. Dumont S. et al. Prophylactic ureteral catheterization in the intraoperative diagnosis of iatrogenic ureteral injury // *Acta Chirurgica Belgica.* – 2021. – V. 121. – № 4. – P. 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253998/>.
71. White L.A. et al. Intraureteral indocyanine green augments ureteral identification and avoidance during complex robotic-assisted colorectal surgery // *Colorectal Dis.* – 2021. – V. 23. – № 3. – P. 718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064915/>.
72. Kanabur P. et al. Use of indocyanine green for intraoperative ureteral identification in nonurologic surgery // *JAMA Surg.* – 2020. – V. 155. – № 6. – P. 520. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186665/>.
73. Deprest J.A. et al. Лапароскопическая гистерэктомия. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Материалы Международного конгресса с курсом эндоскопии, 9–13 июня, 1997. – М. – 1997. [Deprest J.A. et al. Laparoscopic hysterectomy. Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology. Materials of International Congress with Endoscopy course, June 9–13, 1997. – Moscow. – 1997. In Russian].
74. Hilton P. *Fistulae* // *Gynaecology*. 2nd edn. – London. – 1997.
75. Lee R.A. et al. Current status of genitourinary fistula // *Obstet Gynecol.* – 1988. – V. 72. – № 3. – P. 313–319.
76. Hilton P. et al. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service – a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008 // *Int J Obstet Gynaecol.* – 2012. – V. 119. – P. 1447–1454. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03474.x.
77. Федоров И.В. и др. Эндоскопическая хирургия: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. [Fedorov I.V. et al. Endoscopic surgery: guidelines for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2009. In Russian].
78. Schäfer M. et al. Trocar and Veress needle injuries during laparoscopy // *Surg Endosc.* – 2001. – V. 15. – P. 275–280. doi: 10.1007/s004640000337.
79. Кулаков В.И. и др. Оперативная гинекология – хирургические энергии. – М.: Антидор. – 2000. – 650 с. [Kulakov V.I. et al. Endoscopic surgery: guidelines for doctors. – Moscow: Antidor. – 2000. – 650 p. In Russian].
80. Федоров И.В. и др. Осложнения эндоскопической хирургии, гинекологии и урологии. Руководство для врачей. – М. – 2012. [Fedorov I.V. et al. Complications of endoscopic surgery, gynecology and urology. Guidelines for doctors. – Moscow. – 2012. In Russian].
81. Yuzpe A.A. Pneumoperitoneum needle and trocar injuries in laparoscopy. A survey on possible contributing factors and prevention // *J Reprod Med.* – 1990. – V. 35. – № 5. – P. 485–490.
82. Вернер П.И. и др. Влагалищные брюшнополостные операции. – М.: Медгиз. – 1960. [Verner P.I. et al. Vaginal abdominal surgery. – Moscow: Medgiz. – 1960. In Russian].

РЕДКАЯ ДВОЙНАЯ ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ МУТАЦИЯ У БОЛЬНОЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

О.И. Боева^{1,2*}, Д.А. Затейщиков², В.В. Латий¹

¹ ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

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

RARE DOUBLE HETEROZYGOUS MUTATION IN A PATIENT WITH SEVERE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

O.I. Boeva^{1,2*}, D.A. Zateyshchikov², V.V. Latiy¹

¹ Polyclinic № 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

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

* E-mail: box0271@mail.ru

Аннотация

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – аутомно-доминантно наследуемое нарушение липидного обмена, приводящее при отсутствии лечения к преждевременному развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и фатальным осложнениям. Согласно данным регистра РЕНЕССАНС, частота СГ в Российской Федерации выше, чем считалось ранее. Диагноз заболевания устанавливается на основании определенного клинического фенотипа и/или результатов генетического исследования. Молекулярно-генетический анализ не является рутинной практикой, но его выполнение позволяет в большинстве случаев верифицировать диагноз и оптимизировать тактику лечения. Новые молекулярные технологии, такие как полноэкзомное секвенирование, могут привести к открытию новых неизвестных мутаций; это может быть особенно актуально для малоизученных многонациональных популяций. В настоящей статье приведен клинический случай СГ у молодой пациентки с двойной гетерозиготной мутацией по описанным патогенным вариантам в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) и аполипопротеина В-100 (*APOB*). Интерес представляет не только редкое сочетание мутаций, но и фенотипический результат их взаимодействия, более характерный для гомозиготных форм СГ. Проведен биоинформационный анализ, обсуждены гено-фенотипические корреляции.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, двойная гетерозиготная мутация, ген *APOB*, ген *LDLR*.

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominantly inherited disorder of lipid metabolism which – being untreated – leads to the premature development of atherosclerotic cardiovascular diseases and fatal complications. By the RENESSANCE registry, FH frequency in the Russian Federation is higher than it had been previously considered. The disease is diagnosed by a specific clinical phenotype and / or by the results of genetic testings. The molecular genetic analysis is not a routine one, but it allows, in most cases, to verify diagnosis and to optimize treatment. New molecular technologies such as whole exome sequencing may lead to the discovery of new unknown mutations; it may be especially important for poorly studied multinational populations. This article presents a clinical case of familial hypercholesterolemia in a young female patient with double heterozygous mutation which was diagnosed by the described pathogenic variants in genes of low-density lipoprotein (*LDLR*) and apolipoprotein B-100 (*APOB*) receptors. Of interest is not only a rare combination of mutations, but also the phenotypic result of their interaction, which is more characteristic for FH homozygous forms. Results of bioinformatic analysis and gene-phenotypic correlations are discussed.

Key words: familial hypercholesterolemia, heterozygous double mutation, *APOB* gene, *LDLR* gene.

Ссылка для цитирования: Боева О.И., Затейщиков Д.А., Латий В.В. Редкая двойная гетерозиготная мутация у больной тяжелой формой семейной гиперхолестеринемии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 72–78.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – аутомно-доминантное генетическое заболевание, которым страдают до 30 млн человек в мире; ассоциировано с пожизненно высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови и, соответственно, риском ишемической болезни сердца (ИБС), повышенным приблизительно в 20 раз по сравнению с общепопуляционным, что определяет ее социаль-

ную значимость и необходимость раннего выявления и лечения для предотвращения ИБС и ранней смерти. При гетерозиготной форме СГ (распространенность в среднем 1 : 313) концентрация общего холестерина (ОХС) составляет от 5 до 13 ммоль/л, а при гомозиготной форме (распространенность 1 : 1 млн) – более 13 ммоль/л [1, 2]. По сравнению со встречаемостью в общей популяции, составляющей в среднем 1 : 313,

распространенность гетерозиготной СГ среди лиц с ИБС в 10 раз выше, среди лиц с ранней ИБС – в 20 раз, а при тяжелой гиперхолестеринемии – в 23 раза выше. При этом распространенность СГ варьирует в разных странах и этнических группах из-за эффекта основателя, использования различных диагностических критериев и стратегий скрининга и остается малоизученной в большинстве стран [3].

Лица с СГ идентифицируются по гиперхолестеринемии и семейному анамнезу ранней ИБС в первичном звене (оппортунистический скрининг) либо в специализированных отделениях среди пациентов с ИБС, особенно с ранней ИБС (целевой скрининг). Патогномичными внешними признаками, особенно для гомозиготной формы, являются кожные/сухожильные ксантомы, периорбитальные ксантеллазмы у пациентов моложе 20–25 лет и липоидная дуга роговицы у пациентов моложе 45 лет. Универсальный скрининг детей и/или подростков значительно повышает выявляемость СГ и выживаемость больных (до уровня в общей популяции) при условии ранней и длительной (пожизненной) эффективной гиполипидемической терапии. Наиболее доступным и экономически выгодным (с точки зрения затрат на спасенный год жизни) методом выявления лиц с СГ является каскадный скрининг членов семьи пробанда на предмет дислипидемии [2]. Молекулярно-генетический анализ не является рутинной практикой, но его выполнение позволяет при необходимости верифицировать диагноз и оптимизировать тактику лечения. Однако при современном уровне развития метода у 20% больных СГ не удается обнаружить мутаций [4].

Среди больных с генетически подтвержденным диагнозом аутосомно-доминантной СГ более 90% мутаций обнаруживаются в гене *LDLR* (рецептора липопротеинов низкой плотности). На сегодняшний день известно более 1700 мутаций в гене *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора. При мутациях первого класса полностью нарушается синтез рецепторов в эндоплазматическом ретикулуме, при других классах мутаций формируются измененные рецепторы. Наиболее часты мутации потери функции (loss-of-function). Вторая по частоте причина СГ (5% случаев) – мутации в гене, кодирующем *apoB100* – изоформу аполипопротеина В – лиганда упомянутого рецептора. Данный тип чаще встречается среди народов Западной Европы. Носители мутаций гена *APOB* имеют более низкий уровень ОХС и ХС ЛНП и менее выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *LDLR*. Около 2% случаев СГ связаны с мутациями усиления функции (gain-of-function) гена *PCSK9*

(пропротеинконвертазы субтилизин/кексин девятого типа) – сериновой протеазы, регулирующей деградацию рецептора липопротеинов низкой плотности. Пациенты с данной мутацией имеют в среднем больший уровень ХС ЛНП и более высокий риск преждевременного развития ИБС, чем лица с мутацией гена *LDLR* [4]. Мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются как гомозиготная СГ. В качестве генов-кандидатов, мутации в которых вызывают развитие СГ, рассматриваются также *STAP1*, *LIPA* и *PNPLA5*. Однако в каждой из исследованных популяций имеются свои отличительные особенности генетической базы СГ. Это касается как частоты встречаемости отдельных генетических вариантов, так и их разнообразия, набора сочетаний, экспрессивности, пенетрантности и др. [4].

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 29 лет, в июле 2019 г. обратилась к кардиологу с жалобами на снижение переносимости физической нагрузки (одышка, учащенное сердцебиение при подъеме по лестнице), умеренную общую слабость, утолщение ахилловых сухожилий.

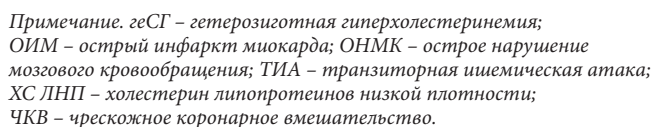
Из анамнеза: перенесла острый инфаркт миокарда (ОИМ), диагностированный на стадии постинфарктного кардиосклероза в сентябре 2018 г. через месяц после успешного родоразрешения. Во время госпитализации по поводу быстрого прогрессирования явлений застойной сердечной недостаточности в октябре 2018 г. при неоднократном биохимическом тестировании выявлена изолированная гиперхолестеринемия: ОХС 13.3 ммоль/л, ХС ЛНП 11.5 ммоль/л. Назначен розувастатин в дозе 40 мг/сут, прием которого продолжен после выписки. На этом фоне отмечалось снижение ОХС до 7.3 ммоль/л, ХС ЛНП – до 4.8 ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности составил 1.19 ммоль/л (табл. 1). Побочных эффектов гиполипидемической терапии не наблюдалось.

Повторный ОИМ произошел в мае 2019 г. По данным экстренной коронароангиографии, тип кровоснабжения – правый, ствол левой коронарной артерии не изменен, передняя нисходящая артерия в проксимальном и среднем сегментах – с неровными контурами, на границе проксимального и среднего сегментов стенозирована на 75%, далее – с неровными контурами. Диагональная ветвь, огибающая и интермедиарная артерии – с неровными контурами на всем протяжении, правая коронарная артерия окклюзирована в среднем сегменте. Выполнены транслюминальная баллонная

Таблица 1

Динамика значений показателей липидного профиля за период наблюдения

Показатель	Значения, ммоль/л			
	Без лечения	На фоне гиполипидемической терапии (доза в сутки)		
		Розувастатин 40 мг	Розувастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг	Розувастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг + эволокумаб 420 мг
ОХС	13.3	7.3	4.8	1.16
ХС ЛНП	11.5	4.8	2.8	0.9
ХС ЛВП	1.1	1.19	1.3	1.2



С учетом фенотипической «яркости» СГ и с целью уточнения диагноза и прогноза заболевания больной было предложено выполнить молекулярно-генетический анализ с применением панели из пяти генов,

Таблица 2

Варианты мутаций в исследованных генах

Ген	Вариант	Результат	Патогенность	Частота в популяции	Количество ссылок
<i>LDLR</i>	<i>NP_000518.1:p.Leu401His</i> <i>NM_000527.4:c.1202T>A</i> <i>NC_000019.9:g.11223969T>A</i>	Гетерозигота	Патогенный или причинный (+++)	Мутация (в контроле не встречается)	10
Статистика секвенирования нового поколения: глубина покрытия: 127; качество варианта (0–255): 255 Номенклатура мутации: нуклеотидный код: <i>NM_000527.4:c.1202T>A</i> , <i>NC_000019.9:g.11223969T>A</i> Аминокислотный код: <i>NP_000518.1:p.Leu401His</i> . dbSNP ID: rs121908038 Альтернативное название на уровне ДНК: <i>FH-Pori</i> , <i>FH Finn-7</i> Альтернативное название на уровне белка: <i>L380H</i> , <i>NP_000518.1:p.L401H</i> Локализация: экзон 9					
<i>APOB</i>	<i>NP_000375.2:p.Gln4494del</i> <i>NM_000384.2:c.13480_13482delCAG</i> <i>NC_000002.11:g.21224815_21224817delCTG</i>	Гетерозигота	Причинно-следственная связь с заболеванием вероятна (+?)	Редкий вариант (< 1% контрольной популяции)	6
Статистика секвенирования нового поколения: глубина покрытия: 367; качество варианта (0–255): 255 Номенклатура мутации: нуклеотидный код: <i>NM_000384.2:c.13480_13482delCAG</i> , <i>NC_000002.11:g.21224815_21224817delCTG</i> Аминокислотный код: <i>NP_000375.2:p.Gln4494del</i> . dbSNP ID: rs562574661 Альтернативное название на уровне белка: <i>NP_000375.2:p.Q4494del</i> Локализация: начальный экзон: 29, последний экзон: 29					

ассоциированных с СГ: *APOB*, *APOE*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *PCSK9*. Модель для исследования является собственностью генетической лаборатории Health in Code (Испания), где был выполнен анализ. Исследование выполнено методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)) в сочетании с методом Сенгера – «золотым» стандартом генетических исследований. Из биообразца пациентки (слюна) автоматически была выделена геномная ДНК методом пурификации (QIAasympyphony SP, Qiagen). Подготовку образцов осуществляли с использованием Agilent SureSelectXT Target Enrichment technology для метода Illumina мультиплексного секвенирования парных прочтений. Обогащение кодирующих регионов и смежных интронных участков анализируемых генов проводили с помощью custom SureSelect library (Agilent). После формирования кластеров на cBot (Illumina) ДНК секвенировали на приборе Illumina HiSeq 1500. Клинически значимые варианты и регионы с низким покрытием были параллельно проверены методом Сенгера. Чувствительность и точность данного анализа превышают 99% для однонуклеотидных вариантов (SNVs) и малых инсерций/делеций (INDELs). Гены, включенные в данное исследование, отобраны на основе клинических данных об их взаимосвязи с фенотипом заболевания и классифицированы с учетом уровня доказательной базы данной связи (приоритетные гены, вторичные гены, гены-кандидаты). Образцы были сформированы так, чтобы анализу подверглись все кодирующие экзоны и фланкирующие участки интронов и нетранслируемых областей гена длиной 30 пар оснований (30 bp). Регионы с субоптимальным качеством покрытия были подвергнуты дидезокси-секвенированию методом Сенгера.

Данный анализ не предназначен для определения генетических вариантов, локализованных в глубоких интронных/нетранслируемых регионах. Задачей данного генетического анализа является определение однонуклеотидных вариантов и малых инсерций/делеций, длиной до 20 bp. Генетические варианты описывали согласно рекомендациям the Human Genome Variation

Society (HGVS) (www.hgvs.org). Подтверждающее дидезокси-секвенирование методом Сенгера проводили для генетических вариантов, которые отвечают следующим критериям:

- точечные мутации, выявленные с параметрами субоптимального качества: покрытие;
- точечные мутации, затрагивающие регионы / гены с высокой гомологичностью к другим регионам генома (то есть псевдогены);
- инсерции или делеции.

Выявленные генетические варианты, которые были расценены как потенциально ассоциированные с фенотипом пациента или несущие важную информацию, представлены в табл. 2.

Идентифицирован ранее описанный генетический вариант в гене *LDLR*, который расценен как ответственный за развитие СГ с аутосомно-доминантным типом наследования. Присутствие этой мутации подтверждает диагноз СГ у носителей в соответствии с актуальными диагностическими шкалами (DLCNC, Simone Broome или WHO-MEDPED) [2]. Помимо упомянутого аллельного варианта в гене *LDLR*, пациентка оказалась носителем ранее описанного редкого генетического варианта в гене *APOB*, имеющем вероятную связь с заболеванием. Пациентке было рекомендовано рассмотреть возможность проведения семейного генетического скрининга с включением в его программу выявленных генетических вариантов.

Биоинформационный анализ и обсуждение

Выявленный генетический вариант *NP_000518.1:p.Leu401His* гена *LDLR* уже представлен в публичных базах данных генотипов общей популяции. Он был впервые описан U.M. Koivisto и соавт. в когорте пациентов с диагнозом СГ из Финляндии, поэтому вариант также известен как *FH-Finn-7* [5]. Он также был выявлен в Нидерландах, России (Санкт-Петербург) и других популяциях; при этом уровень ХС ЛНП в нескольких случаях был выше 9 ммоль/л (350 мг/дл). Два других генетических варианта, затрагивающих

Таблица 3

Фенотипы носителей варианта *rs562574661* гена *APOB* в описанных в литературе семьях

Фенотип	Носители (семьи)	Неносители	Без генетического исследования	Всего
Гиперлипидемия II типа	9 (6)	0	0	9
Здоровый или с не проявленным фенотипом	3 (1)	0	0	3
Фенотип не установлен	1 (1)	0	0	1

Таблица 4

Информация о варианте *rs562574661* гена *APOB* из базы данных с агрегированными сведениями о геномах (gnomAD)

Популяция	Количество измененных аллелей	Общее количество аллелей	Гомозиготы	Гетерозиготы	Аллельная частота, %
Европейская (не финны)	90	129394	0	90	0.07
Европейская (финны)	4	25120	0	4	0.02
Латиноамериканская	5	35424	0	5	0.01
Африканская	2	24690	0	2	0.01
Евреи Ашкенази	0	10346	0	0	0
Восточноазиатская	0	19952	0	0	0
Южноазиатская	0	30610	0	0	0
Другие	3	7180	0	3	0.04
Всего	104	281716	0	104	0.04

эту же аминокислоту – *p.Leu401Phe/Val*, были ранее зарегистрированы у больных с определенным диагнозом СГ [6]. Вариант *p.Leu401His* затрагивает очень важный функциональный домен рецептора ЛНП, отвечающий за внутриклеточное высвобождение ЛНП для последующего метаболического преобразования, и, таким образом, оказывает косвенное влияние на связывание ЛНП с рецептором. На сегодняшний день это один из регионов с наибольшим количеством мутаций, описанных в этом гене. Известно более 34 вариантов, выявленных более чем у 200 пациентов с диагнозом СГ более чем из 130 семей. Не было описано ни одного бессимптомного носителя этих генетических вариантов, что свидетельствует о высокой пенетрантности мутации [6].

Leu401 принадлежит к бета-листу (остатки 400–404), расположенному в первом из шести повторов, образующих последовательность *LDLR* класса В (домен типа бета-пропеллер или последовательность *YWTD*, остатки 397–438), который играет центральную роль в метаболизме холестерина. Изменения в интерфейсе рецептора ЛНП класса В / класса А влияют на его способность связываться с липопротеином и высвобождать ЛНП при кислом pH.

Исследование *in silico* показало, что *Leu401* является высоко консервативной аминокислотой, поскольку все последовательности имеют лейцин в этом конкретном положении. Более того, *Leu401* сохраняется в паралогичной *LDLR* последовательности – *LRP8*. Такая высокая сохранность предполагает, что он может быть значимым остатком, поэтому изменение *p.Leu401His* может повлиять на структуру и/или функциональность белка. Эта мутация приводит к переходу от аминокислоты с алифатической гидрофобной боковой цепью

(лейцин, Leu) (CTC) к другой аминокислоте с основной боковой цепью (гистидин, His) (CAC). Между лейцином и гистидином существуют умеренные различия в физико-химических свойствах (полярность, заряд и объем) (расстояние Грэнтэма (Grantham) – 99 [0–215]). Эффект, вызванный введением этого варианта, также был оценен на биоинформационном уровне с помощью функциональных баллов с высокой прогностической ценностью. Оценки FATHMM и DANN указывают на то, что этот вариант может иметь патогенное влияние. Однако эти прогнозы требуют экспериментального подтверждения. Данная мутация описана в девяти семьях с гиперлипидемией II типа и случаями сердечно-сосудистой смерти.

Обнаруженный вариант в гене *APOB* также известен как *p.Gln4467del*, а его популяционная частота составляет 0,04 по данным gnomAD; зарегистрирован в dbSNP как *rs562574661* [7]. В литературе описано семь семей с данным генетическим вариантом (табл. 3).

Белок apoB содержится в плазме крови в двух основных изоформах: короткий вариант, называемый apoB48 (основной компонент хиломикрон), и более длинная версия, известная как apoB100 (присутствует в липопротеинах очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеинах промежуточной плотности, ЛНП и липопротеине (a)). Первый синтезируется исключительно в тонком кишечнике, второй – в печени. Обе изоформы кодируются геном *APOB* и одним транскриптом мРНК длиной более 16 кб. ApoB48 образуется, когда в результате редактирования РНК в остатке 2153 появляется стоп-кодон (UAA). По-видимому, существует ген тканеспецифического сплайсинга, который определяет, какая изоформа в конечном итоге образуется.

Белок *apoB100* состоит из 4563 остатков и С-концевого домена; он работает как распознаваемый ЛНП-рецептором сигнал для связывания и интернализации частиц ЛНП. В отличие от многих других белков, скорость синтеза *apoB100* не является основным фактором, определяющим скорость его секреции. Количество доступных триглицеридов определяет, будет ли *apoB100* разрушаться или секретироваться.

Мутации потери функции в АРОВ приводят к неспособности продуцировать ЛОНП и к выраженному снижению уровня триглицеридов и холестерина в плазме, вызывая семейную гипобетапопротеинемию или абетапопротеинемию с аутосомно-доминантным типом наследования. Было обнаружено более 90 мутаций в гене АРОВ, вызывающих это заболевание, большинство которых приводят к выработке аномально короткого белка апоВ. Если вырабатывается белок короче, чем *apoB100*, но длиннее, чем *apoB48*, функция *apoB48* в кишечнике не нарушается и образуются хиломикроны для переноса жира и холестерина из кишечника в кровь и для поглощения жирорастворимых витаминов (таких как витамин Е и витамин А). Если образующийся белок короче, чем *apoB48*, симптомы более тяжелые, с уменьшением или отсутствием транспортировки пищевых жиров, жирорастворимых витаминов и холестерина. Исследования круговорота *apoB* *in vivo* и *in vitro* показали связь между длиной *apoB* и сборкой и секрецией ЛОНП: чем короче апоВ, тем ниже концентрация ХС ЛНП и апоВ [8].

Мутации в рецептор-связывающем домене апоВ100 не позволяют частицам ЛНП связываться с рецептором, снижая поглощение ЛНП клетками из крови и вызывая семейный дефект *apoB100* – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание. Известно по крайней мере пять мутаций в гене АРОВ, которые вызывают заболевание, изменяя один строительный блок белка (аминокислоту) в критической области *apoB100*. Две из них наиболее распространены: *p.Arg3527Gln* – среди людей европейского происхождения, *p.Arg3527Trp* – в азиатских популяциях. Гетерозиготная форма СГ, вызванная мутацией гена АРОВ, протекает менее тяжело, чем таковые, вызванные патогенным генетическим вариантом *LDLR* или *PCSK9*.

Популяционная частота генетического варианта *rs562574661* гена АРОВ низка и составляет 0.04, по данным gnomAD (табл. 4).

Большинство случаев носительства описаны в Португалии у индексных пациентов. Из неблагоприятных событий упоминается случай нефатального инсульта. Описана только одна семья, в которой было выявлено несколько взрослых здоровых носителей, что свидетельствует о неполной пенетрантности у взрослых. Другие члены семьи с данной мутацией демонстрировали мягкий фенотип, то есть умеренное повышение уровней ОХС и ЛНП, уровень ТГ в пределах нормы. Возможно, это связано с не 100%-ной пенетрантностью мутаций в гене АРОВ; при этом фенотип пациентов обычно более мягкий, чем у пациентов с СГ, обусловленной мутациями гена *LDLR*. Выявление данного варианта у относительно высокой доли лиц из общей популяции подкрепляет эту концепцию [9]. Недавно данная низкопенетрантная мутация гена АРОВ была выявлена и в российской популяции. При этом ее патогенность

была определена как «возможная, но имеющая противоречивые интерпретации патогенности» [10].

Тем не менее результаты изучения функции обсуждаемого генетического варианта предполагают наличие патогенности, что объясняет его возможную связь с развитием гиперхолестеринемии. Вариант расположен в экзоне 29 и приводит к делеции *Gln4494*, что вызывает явное изменение структуры *apoB100*, приводящее к уменьшению количества бета-листов с 22 до 15% и увеличению вклада альфа-спирали приблизительно на 4%. Эксперименты *in vitro* показали значительное снижение связывания и поглощения ЛНП, а также снижение пролиферации при инкубации клеток U937 с ЛНП гетерозиготных пациентов – носителей варианта *p.Gln4494del*. Эти результаты свидетельствуют о нарушении способности *apoB100* распознавать ЛНП и рецепторы ЛНП. Известно, что ленточная конформация *apoB100*, окружающая частицу ЛНП, поддерживается благодаря взаимодействию *Arg3527* с *Trp439615*, что стабилизирует два кластера основных аминокислот, обеспечивающих связывание *apoB100* с ЛНП. Поддержание этих кластеров также может быть затруднено в случае варианта *p.Gln4494del*, поскольку делеция аминокислоты сдвигается на одну позицию вперед к следующей аминокислоте [11].

Таким образом, искажение, вносимое *p.Gln4494del*, может играть центральную роль в дефектном связывании и образовании более мелких частиц ЛНП. Примечательно, что популяция ЛНП, полученная от гетерозиготных носителей варианта *p.Gln4494del*, содержит значительно больше мелких плотных частиц (~25 нм), чем популяция ЛНП от носителей дикого типа *apoB100* (~29 нм), что может быть результатом делипидации при гидролизе, индуцированном липазами или белками-переносчиками эфиров холестерина, из-за более длительного пребывания ЛНП в крови. Более длительное пребывание ЛНП в крови приводит к значительному снижению содержания ТГ в ядре частицы, что способствует образованию малых плотных частиц ЛНП [12].

Таким образом, больная является двойной гетерозиготой по описанным патогенным вариантам *LDLR*/АРОВ. Интерес представляет не только редкое сочетание мутаций, но и фенотипический результат их взаимодействия, которое описывают как дигенное нарушение липидного обмена. В данном случае это высокие исходные концентрации ОХС и ХС ЛНП, характерные для гомозиготных форм СГ, тяжелое поражение коронарного сосудистого русла при отсутствии сформированного ксантоматоза.

Ранее было представлено аналогичное клиническое наблюдение 62-летней больной с двойной гетерозиготной мутацией *LDLR* и АРОВ, причем вариант в *LDLR* имел достоверную патогенность, в то время как самостоятельная патогенность мутации АРОВ не подтверждена. При этом у пробанда отмечен существенно более выраженный фенотип СГ [13].

Показательный пример реализации более тяжелого фенотипа описан у двойной гетерозиготы по *LDLR*/PCSK9 с уровнем ХС ЛНП на 44–56% выше, чем у родственников – гетерозигот исключительно по *LDLR* [14].

Выполнив масштабный анализ гено-фенотипических корреляций при дигенных нарушениях липид-

ного обмена на основе опубликованных клинических наблюдений, А. Катаг и соавт. выявили более высокую распространенность сочетания вариантов *LDLR/APOB* по сравнению с *APOB/PCSK9*, а также свидетельства существенной роли дигенного наследования в формировании клинко-биохимического фенотипа СГ и ответа на липидснижающую терапию [15]. Важно понимать, что помимо усугубления фенотипических проявлений СГ взаимодействие мутаций в двух разных генах СГ может привести к прямо противоположному эффекту. Так, описан случай «нейтрализации» фенотипа СГ, обусловленного патогенным вариантом *PCSK9* (с.94G>A/p.Glu32Lys), вследствие присутствия мутации гена *APOB* (с.1672C>T/p.Arg558Ter) – причины семейной гипобетапопротеинемии [16].

Заключение

Описан случай СГ у двойной гетерозиготы по известному патогенному варианту гена *LDLR* и редкому возможно патогенному варианту гена *APOB* с ярким клинко-биохимическим фенотипом, характерным для гомозиготных форм СГ, при отсутствии сформировавшегося ксантоматоза. Для достижения целевого значения ХС ЛНП потребовалась комбинация трех классов липидснижающих средств. С учетом того, что присутствие выявленного генетического варианта гена *APOB* может усиливать фенотип у носителей других мутаций, ассоциированных с СГ, например, высокопенетрантной мутации гена *LDLR*, что и наблюдается у обследуемой больной, предложено также включить данный генетический вариант в программу семейного генетического скрининга. Проведение семейного скрининга, в первую очередь детей, позволит своевременно начать проведение лечебно-профилактических мероприятий, а также поможет уточнить клиническую значимость данного генетического варианта гена *APOB*.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторы выражают благодарность Наталье Александровне Соничевой, сотруднику международной биотехнологической компании Health in Code, за помощь в организации молекулярно-генетического исследования.

Литература

- Ежов М.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – № 1 (34). – С. 5–43. [Ezhov M.V. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia // The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. – 2019. – № 1 (34). – P. 5–43. In Russian].
- Stock J. EAS Consensus Panel statement on homozygous FH // Atherosclerosis. – 2015. – V. 242. – № 1. – P. 323–326. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.050.
- Toft-Nielsen F. et al. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities –systematic review and meta-analysis // Front Genet. – 2022. – V. 13. – P. 77. doi: 10.3389/fgene.2022.840797.
- Vrablik M. et al. Genetics of familial hypercholesterolemia: new insights // Front Genet. – 2020. – V. 11. – P. 574474. doi: 10.3389/fgene.2020.574474.
- Koivisto U.M. et al. Molecular characterization of minor gene rearrangements in Finnish patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: identification of two common missense mutations (Gly823--> Asp and Leu380--> His) and eight rare mutations of the LDL receptor gene // Am J Hum Genetics. – 1995. – V. 57. – № 4. – P. 789.
- Sturm A.C. et al. Limited-variant screening vs comprehensive genetic testing for familial hypercholesterolemia diagnosis // JAMA Cardiol. – 2021. – V. 6. – № 8. – P. 902–909. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1301.
- Leren T.P. et al. Identification of mutations in the apolipoprotein B-100 gene and in the PCSK9 gene as the cause of hypocholesterolemia // Clinica Chimica Acta. – 2008. – V. 397. – № 1-2. – P. 92–95. doi: 10.1016/j.cca.2008.07.025.
- Parhofer K.G. et al. Positive linear correlation between the length of truncated apolipoprotein B and its secretion rate: in vivo studies in human apoB-89, apoB-75, apoB-54.8, and apoB-31 heterozygotes // J Lipid Res. – 1996. – V. 37. – № 4. – P. 844–852.
- Alves A.C. et al. Further evidence of novel APOB mutations as a cause of familial hypercholesterolaemia // Atherosclerosis. – 2018. – V. 277. – P. 448–456. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.819.
- Miroshnikova V.V. et al. Identification of novel variants in the LDLR gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing // Biomed Rep. – 2021. – V. 14. – № 1. – P. 1. doi: 10.3892/br.2020.1391.
- Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias // Clinica Chimica Acta. – 2016. – V. 454. – P. 143–185. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.033.
- Fernández-Higuero J.A. et al. Structural analysis of APOB variants, p.(Arg3527Gln), p.(Arg1164Thr) and p.(Gln4494del), causing familial hypercholesterolaemia provides novel insights into variant pathogenicity // Sci Rep. – 2015. – V. 5. – № 1. – P. 1–8. doi: 10.1038/srep18184.
- Juhász L. et al. A Rare double heterozygous mutation in low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B-100 genes in a severely affected familial hypercholesterolaemia patient // Cureus. – 2020. – V. 12. – № 12. doi: 10.7759/cureus.12184.
- Taylor A. et al. A double heterozygote for familial hypercholesterolaemia and familial defective apolipoprotein B-100 // Ann Clin Biochem. – 2010. – V. 47. – № 5. – P. 487–490. doi: 10.1258/acb.2010.010089.
- Kamar A. et al. The digenic causality in familial hypercholesterolemia: revising the genotype-phenotype correlations of the disease // Front Genet. – 2021. – V. 11. – P. 572045. doi: 10.3389/fgene.2020.572045.
- Sasaki K. et al. Case report: Unusual coexistence between familial hypercholesterolemia and familial hypobetalipoproteinemia // Front Cardiovasc Med. – 2022. – V. 9. doi: 10.3389/fcvm.2022.942772.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ТАЗА И НАЛИЧИЕМ КОЛОСТОМЫ

А.В. Миронов¹*, И.А. Редько¹, В.В. Бояринцев²¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва² ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH COMBINED PELVIC INJURY AND COLOSTOMY

A.V. Mironov¹*, I.A. Redko¹, V.V. Boyarintsev²¹ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: avmtravma@mail.ru

Аннотация

В статье представлен случай оперативного лечения пациента с переломом гребня подвздошной кости, классифицируемым по АО/ОТА 61A2.1, в составе политравмы и установленной колостомой после частичной резекции сигмовидной кишки по поводу закрытой травмы живота. Данный случай интересен тем, что пациенту с колостомой применено малоинвазивное хирургическое лечение перелома крыла подвздошной кости с одноименной стороны в приемлемые сроки для достижения репозиции. Миниинвазивная внутренняя фиксация подобного перелома при наличии у пациента колостомы не освещена в научных статьях.

Ключевые слова: политравма, сочетанная травма, колостома, перелом таза, миниинвазивный остеосинтез.

Abstract

The article describes a case of surgical treatment of a patient with an iliac crest fracture, classified by AO/OTA 61A2.1, as a part of polytrauma. The patient had colostomy after previous partial resection of the sigmoid colon because of closed abdominal injury. This case is of interest to surgeons because the patient with colostomy was operated on with a minimally invasive surgical intervention for fracture in the iliac wing on the same side within an acceptable timeframe to achieve reposition. Minimally invasive internal fixation of such fractures in a patient with colostomy has not been described in literature.

Key words: polytrauma, concomitant injury, colostomy, pelvic fracture, minimally invasive osteosynthesis.

Ссылка для цитирования: Миронов А.В., Редько И.А., Бояринцев В.В. Лечение пациента с сочетанной травмой таза и наличием колостомы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 79–81.

Перелом костей таза составляет 3–18% общего числа повреждений, причем из них 20–30% входят в состав политравмы [1]. Политравмы – наиболее сложные травмы, при которых возникает несколько тяжелых повреждений в нескольких областях тела, острое нарушение жизненно важных функций, повреждения кишечника [2]. Ободочная кишка при переломах таза повреждается в 36.7% случаев, а повреждение сигмовидной кишки составляет 11.5% в структуре сочетанной закрытой травмы кишечника [3].

Возможности хирургического метода лечения переломов таза при наличии лапаротомных разрезов, колостом, цистостом, дренажей и воспалительных процессов в области передней брюшной стенки ограничены [4, 5].

Тактика лечения пациентов с сочетанной травмой таза требует подхода «этапного хирургического лечения» (с англ. damage control orthopaedics), и в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход в терапии [6].

Консервативный метод лечения перелома гребня подвздошной кости применяется при минимальном смещении и требует длительного срока исключения нагрузки на ипсилатеральную нижнюю конечность.

Оперативный метод лечения, как правило, требует открытой репозиции и внутренней фиксации пластиной и винтами, однако наличие колостомы ограничивает применение данного метода. Важным вопросом являются оптимальные сроки оперативного лечения перелома гребня подвздошной кости с учетом наличия колостомы.

Клиническое наблюдение

Представлен клинический случай лечения пациента Ц., 39 лет, с диагнозом: «Тяжелая сочетанная травма. Травматический шок 2-й степени. Открытая черепно-мозговая травма. Перелом свода и основания черепа, перелом костей носа без смещения, лобных отростков верхней челюсти. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Ушиб глазного яблока. Гематосинус. Гематотимпанум с двух сторон. Ушиб в нижних долях обоих легких. Закрытый перелом левой ключицы со смещением. Закрытый неосложненный компрессионный перелом тела L2 позвонка. Ушиб левой почки. Закрытый оскольчатый перелом крыла подвздошной кости слева. Множественные ссадины подбородка, левой верхней конечности, левой голени. Ушиб мягких тканей правого бедра, левой голени и правого коленного сустава.



Рис. 1. Состояние после лапаротомии, выведение стомы



Рис. 2. Переломы гребня подвздошной кости и ключицы по КТ

Закрытая травма живота. Разрыв брыжейки сигмовидной кишки. Обширная десерозация сигмовидной кишки. Забрюшинная гематома. Лапаротомия. Ревизия внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Резекция участка сигмовидной кишки. Колостомия. Санация, дренирование брюшной полости. Анемия средней степени тяжести». Из анамнеза известно: травма в результате ДТП. Был госпитализирован в стационар, выполнено оперативное лечение по поводу гемоперитонеума. Лапаротомия. Ревизия и санация внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Резекция участка сигмовидной кишки. Колостомия (рис. 1).

Через семь дней после операции пациент в стабильном тяжелом состоянии переведен в Клиническую больницу № 1 Управления делами Президента РФ (ФГБУ КБ1 УДП РФ).

Тяжесть состояния обусловлена клиникой ушиба головного мозга, дыхательной недостаточностью, выраженным болевым синдромом в области перелома.

Пациент предъявлял жалобы на нестерпимую головную боль, усиливающуюся в ночное время; головокружение при поворотах головы; нарушение восприятия звука; одышку, чувство нехватки воздуха при разговоре; боль в области левой половины таза и левого надплечья; боль в области правой голени и левого коленного сустава; отсутствие опорной функции левой нижней конечности; наличие колостомы; вынужденное положение. При осмотре выявлены многочисленные ссадины и раны, полученные в результате ДТП. При осмотре костей таза: боль в области передней верхней ости справа, при пальпации гребня крыла подвздошной кости слева, признаков нестабильности тазового кольца нет; гематома области левого тазобедренного сустава сине-фиолетового цвета, распространяющаяся от области верхней трети бедра до поясничной области без напряжения,

признаков флюктуации и воспаления; в области левой голени в средней трети и правого коленного сустава гематома в стадии разрешения; послеоперационные раны в области живота без воспаления, швы состоятельны, колостома функционирует.

В стационарном отделении скорой медицинской помощи выполнено обследование по протоколу политравмы (рис. 2).

После стабилизации пациента в условиях реанимации дальнейшее лечение проводилось в травматологическом отделении ФГБУ КБ1 УДП РФ.

В связи с ранним послеоперационным периодом после выведения колостомы принято решение об отсроченном одноэтапном оперативном лечении перелома ключицы и таза. Проведена комплексная терапия травматической болезни, активизация в кровати.

Через 13 дней с момента выведения колостомы выявлена частичная спаечная тонкокишечная динамическая непроходимость, которую смогли разрешить безоперационным путем.

Через 17 дней с момента травмы, учитывая особенности заболевания, гиподинамический режим, трудности активизации, с целью активизации пациента, снижения риска гипостатических осложнений, создания условий для консолидации переломов и восстановления функции принято решение о проведении ортопедического этапа лечения. С целью снижения анестезиологического риска и сокращения продолжительности оперативного лечения операции выполнены двумя бригадами хирургов одновременно. Реконструктивная операция по восстановлению целостности желудочно-кишечного тракта была отложена на два месяца с момента формирования колостомы.

Общее время операций остеосинтеза левой ключицы пластиной и остеосинтеза оскольчатого перелома гребня левой подвздошной кости винтами составило 65 минут (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенография костей таза и ключицы после остеосинтеза

В послеоперационном периоде отмечались значимое улучшение и легкость в активизации. В течение двух месяцев пациент начал самостоятельно себя обслуживать, ходить без дополнительной опоры с полным восстановлением по травматолого-ортопедическому профилю. Рентгенологически – полная консолидация переломов. Через два месяца после выведения колостомы выполнена реконструктивная пластическая операция по восстановлению целостности кишечника.

Обсуждение

Наличие колостомы ограничивает применение широких доступов к крылу подвздошной кости из-за риска инфицирования, но не является противопоказанием к погружным методикам; вследствие применения мини-инвазивного остеосинтеза винтами в качестве альтернативы использования пластины может быть снижен объем оперативной агрессии и минимизирован риск инфекционных осложнений. Проведенный остеосинтез оскольчатого перелома крыла подвздошной кости винтами позволил расширить активизацию пациента сразу после операции. В данном клиническом случае срок две-три недели с момента установки колостомы был расценен как оптимальный для окончательного оперативного лечения перелома гребня подвздошной кости. Это позволило применить малотравматичный остеосинтез, избежать сложных реконструктивных операций на кости и создать условия для активизации и нормализации функционирования желудочно-кишечного тракта.

Авторы выражают благодарность пациенту за согласие на фотосъемку и публикацию случая, а также благодарность хирургам 1-го хирургического отделения ФГБУ КБ1 УДП РФ А.М. Зубову и А.Ю. Калиниченко, клиническому фармакологу Ю.Ю. Титаровой, анестезиологу С.Ю. Спиридонову.

Литература

1. Чикаев В.Ф. и др. Особенности диагностики и лечения сочетанного повреждения таза и живота в неотложной травматологии // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97. – № 6. – С. 837–841. [Chikaev V.F. et al. Diagnostic and treatment features of concomitant injuries of pelvis and abdomen in the emergency traumatology // Kazanskiy medicinskiy

- zhurnal (Kazan Medical Jurnal). – 2016. – V. 97. – № 6. – P. 837–841. In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2016-837.
2. Гуманенко Е.К. и др. Тяжелая сочетанная травма и политравма. Определение, классификация, клиническая характеристика, исходы лечения // Политравма. – 2021. – № 4. – С. 6–17. [Gumanenko E.K. et al. Severe combined trauma and polytrauma: definition, classification, clinical characteristics, treatment outcomes // Politravma (Polytrauma). – 2021. – V. 4. – P. 6–17. In Russian]. doi: 10.24412/1819-1495-2021-4-6-17.
3. Маскин С.С. и др. Стандартизация лечебно-диагностического подхода при сочетанной закрытой травме кишечника // Политравма. – 2020. – № 3. – С. 12–19. [Maskin S.S. et al. Standartization of treatment and diagnostic approach for combined blunt bowel injury // Politravma (Polytrauma). – 2020. – V. 3. – P. 12–19. In Russian]. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10028.
4. Scheyerer M.J. et al. Anterior subcutaneous internal fixation for treatment of unstable pelvic fractures // BMC research notes. – 2014. – V. 7. – P. 1–10. doi: 10.1186/1756-0500-7-133.
5. Жиленко В.Ю. и др. Опыт восстановления целостности тазового кольца у пациента с сочетанной травмой // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 210–210. [Zhilenko V.Yu. et al. Experience restore the integrity of the pelvic ring in a patient with associated trauma // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education). – 2017. – № 5. – P. 210–210. In Russian].
6. Ардашева Е.И. и др. Перелом костей таза в составе политравмы. Тактика комплексного интегративного подхода при оказании госпитальной помощи с применением концепции damage control orthopaedics // Политравма. – 2022. – № 3. – С. 89–100. [Ardasheva E.I. et al. Fracture of the pelvis as a part of polytrauma. Tactics of complex integrative approach in rendering hospital care using of damage control orthopaedics // Politravma (Polytrauma). – 2022. – № 3. – P. 89–100. In Russian]. doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-89-100.

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ПЛАСТИКА ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА МОЧЕТОЧНИКА У РЕБЕНКА. ПЕРВЫЙ ОПЫТ

А.М. Ефременков^{1,2*}, Ю.Ю. Соколов^{1,2}, О.В. Королёва¹, А.М. Попов¹, И.В. Киргизов^{1,2}, М.Н. Шатохин²

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ROBOT-ASSISTED PLASTY OF THE PELVIC-URETRAL SEGMENT OF THE URETER IN A CHILD. THE FIRST EXPERIENCE

A.M. Efremenkov^{1,2*}, Ju.Ju. Sokolov^{1,2}, O.V. Koroleva¹, A.M. Popov¹, I.V. Kirgizov^{1,2}, M.N. Shatohin²

¹ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

* E-mail: efremart@yandex.ru

Аннотация

В статье представлено описание клинического наблюдения. Мальчику 16 лет с левосторонним гидронефрозом, вызванным компрессией мочеточника добавочным сосудом нижнего полюса почки, впервые в нашей клинике выполнена робот-ассистированная пластика лоханочно-мочеточникового сегмента слева.

Ключевые слова: гидронефроз, дети, робот-ассистированная хирургия, роботическая хирургия.

Abstract

A clinical observation is presented in the article. A 16-year old boy had left-sided hydronephrosis caused by the compression/sticture of the ureter with an accessory vessel of the kidney lower pole. He had robot-assisted plasty of the pelvic-uretral segment. Such surgery was done in our clinic for the first time. A brief review of literature on the discussed issue is presented as well.

Key words: hydronephrosis, children, robot-assisted surgery, robotic surgery.

Ссылка для цитирования: Ефременков А.М., Соколов Ю.Ю., Королёва О.В., Попов А.М., Киргизов И.В., Шатохин М.Н. Робот-ассистированная пластика лоханочно-мочеточникового сегмента мочеточника у ребенка. Первый опыт. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 82–85.

Введение

Использование хирургических роботических систем, несмотря на их высокую стоимость, продолжает набирать популярность в различных хирургических специальностях. В настоящее время разработано и адаптировано для роботизированной хирургии большое количество оперативных вмешательств на органах грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства [1]. Широкие возможности роботических инструментов, особенно раскрывающиеся при реконструктивных операциях в условиях малых пространств, определяют целесообразность внедрения данной технологии в детскую хирургию. С момента первого сообщения о применении робот-ассистированной хирургической системы у ребенка в 2001 г. [2] большинство оперативных вмешательств, выполняемых лапароскопическим доступом, адаптировано для хирургического робота. Однако роботизированные технологии ввиду высокой стоимости оборудования по-прежнему очень ограниченно используются в педиатрических стационарах [3]. В то же время появление новых хирургических платформ, их постоянное совершенствование и относительное снижение рыночной стоимости, а также описан-

ные успешные результаты роботических операций позволяют утверждать, что это будущее хирургии. В статье описан наш первый опыт выполнения робот-ассистированной пиелоретопластики у ребенка с гидронефрозом.

Клинический случай

В отделение детской хирургии Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ госпитализирован пациент Д. 16 лет с жалобами на учащенные болезненные мочеиспускания, ноющую боль в левой поясничной области. При изучении анамнеза: вышеречисленные жалобы наблюдались периодически в течение двух лет. При диспансерных обследованиях в раннем детстве урологическая патология не выявлена – общие анализы крови и мочи были в пределах нормы. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) почек выявлено расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) левой почки. Для установления причины гидронефроза и определения тактики лечения проведена мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастированием: выявлены в артериальную и венозную фазы нижнеполюсные aberrantные



Рис. 1. МСКТ с болюсным контрастированием, артериальная фаза. 3D-реконструкция. Определяется нижнеполюсной аберрантный сосуд

сосуды (рис. 1), обнаружено значительное сужение левого мочеточника от уровня лоханочно-мочеточникового сегмента и расширение ЧЛС (в нативную фазу до 25 мм, в отсроченную – до 31 мм, чашечки 7–8 мм). Через 3 часа после введения контраста сохранялось контрастирование расширенной до 38 мм лоханки, мочеточник не визуализировался (рис. 2). Результаты обследования определили необходимость проведения пластики лоханочно-мочеточникового сегмента. С учетом уже имеющегося опыта в роботизированной хирургии у детей (шесть операций фенестрации кист селезенки и удаление кисты диафрагмы) принято решение выполнить это вмешательство с использованием хирургического робота daVinci SiHD.

Протокол операции: под комбинированным эндо-трахеальным наркозом в положении ребенка под углом 45° на правом боку установлен оптический троакар (12 мм) над пупком открытым способом по Хассону. После наложения карбоксиперитонеума с параметрами 14 мм рт. ст. с потоком 19 л/мин установлены рабочие троакары (8 мм) в эпигастральную и левую мезогастральную область. По средней линии на 4 см ниже пупка введен ассистентский порт (5 мм), который использовали для подачи в брюшную полость шовного материала и аспирации. Использовали 30-градусную оптику. Общее время постановки троакаров и стыковки хирургического робота составило 35 минут. Набор роботических инструментов включал в себя диссекторы с моно- и биполярной коагуляцией, ножницы, иглодержатель. После вскрытия париетальной брюшины и мобилизации ободочной кишки выполнено выделение лоханки и пиелоуретерального сегмента. Лоханка шаровидная до 4 см, в пиелоуретеральном сегменте мочеточник пересекают аберрантные сосуды (артерия и вена) до 4 мм в диаметре. После мобилизации мочеточника проведена резекция (2 см) мочеточника, после чего антевазально наложен пиелоуретеральный анастомоз обвивным швом нитью

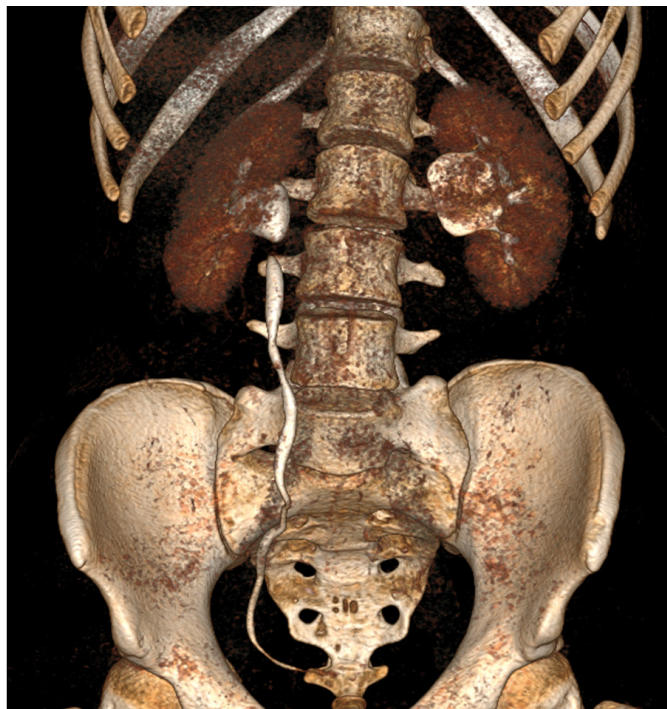


Рис. 2. МСКТ с болюсным контрастированием, через 3 часа после введения контраста. 3D-реконструкция. Расширенная лоханка левой почки, левый мочеточник не визуализируется

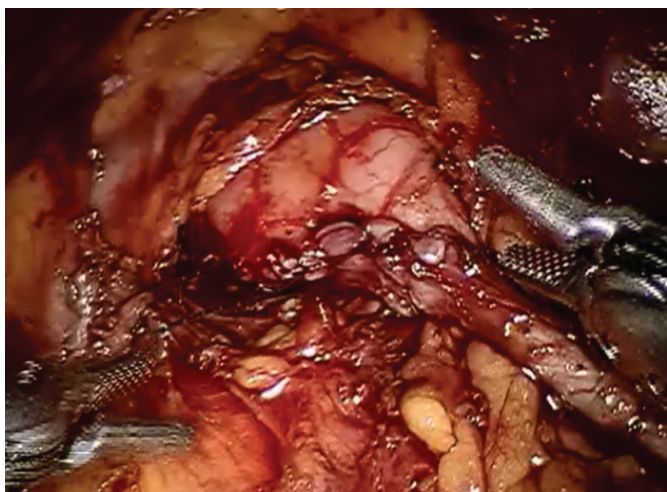


Рис. 3. Окончательный вид пиелоуретерального анастомоза

Монокрил 4/0 (рис. 3). Антеградно, после формирования задней губы анастомоза в лоханку заведен высокий мочеточниковый стент 5 Ch. Кровопотеря не превысила 5 мл. Время роботического этапа операции – 60 минут, общее время анестезиологического пособия – 95 минут.

Послеоперационный период – гладкий. Ребенок выписан на шестые сутки. Гистологическое исследование резецированного мочеточника: мышечная оболочка неравномерной толщины с участками склероза стромы и участками гипертрофии клеток циркулярного слоя. Стент мочеточника удален через месяц при цистоскопии. При контрольных обследованиях через один и через два года – пиелоуретеральный анастомоз проходим, функция обеих почек своевременная, нарушения пассажа мочи нет (рис. 4).



Рис. 4. МСКТ с болюсным контрастированием, через 1 час после введения контраста. 3D-реконструкция. Лоханка левой почки до 25 мм, левый мочеточник до 7 мм в средней трети

Обсуждение

В основе нарушения транзита мочи в пиелоуретеральном сегменте лежит структурное и/или функциональное препятствие врожденной или приобретенной этиологии [4]. В педиатрической практике в подавляющем большинстве случаев встречаются врожденные аномалии, заключающиеся в гипоплазии сегмента мочеточника и/или пересечении aberrантного сосуда и др. [5]. Врожденный гидронефроз диагностируют с частотой 1 : 1500–2000 живорожденных с преобладанием мальчиков. Отсутствие своевременного лечения приводит к стойкому повышению давления в собирательной системе, гидронефрозу и прогрессирующему ухудшению функции почки [6].

Как правило, у новорожденных и младенцев с гидронефрозом обструкция вызвана аперистальтическим сегментом проксимального отдела мочеточника, что приводит к функциональной непроходимости. Гистологическое исследование указывает на гипоплазию циркулярных мышечных волокон мочеточника [6, 7]. Причиной гидронефроза у детей старшего возраста, как и в данном клиническом случае, обычно является внешняя компрессия пересекающим добавочным сосудом нижнего полюса почки, что приводит к механической обструкции мочеточника [5–7].

Исторически сложилось, что классическими проявлениями гидронефроза у детей раннего возраста являлись пальпируемое образование и фебрильная лихорадка, вызванная инфицированием застоявшейся мочи. В настоящее время широкое использование антенатального скринингового УЗИ позволило

в большинстве случаев выявить заболевание внутриутробно и определить показания для оперативного лечения до развития инфекционных осложнений. Диагностика гидронефроза у детей старшего возраста и подростков более сложна в связи с отсутствием яркой клиники, патогномоничных симптомов и медленным прогрессированием. Средистораживающих симптомов необходимо выделить периодические приступы ноющей боли в поясничной области, рецидивирующие мочевые инфекции, гематурию. В некоторых случаях застой мочи способствует образованию конкрементов. В запущенных случаях гипертонзия и хроническое воспаление приводят к необратимым изменениям почечной паренхимы, проявляющимся повышением уровня креатинина и артериальной гипертонзией [7].

Инструментальная диагностика включает в себя УЗИ, в том числе с диуретической пробой, внутривенную урографию, иногда – микционную урографию для исключения рефлюкса. У детей грудного возраста вышеперечисленных рутинных исследований достаточно для определения показаний к операции. В некоторых случаях выполняют МРТ и сцинтиграфию. Для подтверждения уретеровазального конфликта наиболее информативно проведение МСКТ с внутривенным контрастированием [4, 6].

«Золотым стандартом» лечения гидронефроза является расщепляющая пиелопластика по Хайнсу – Андерсену, эффективность которой доказана многочисленными исследованиями и составляет более 90% [4, 6]. С момента первой лапароскопической пластики пиелоуретерального сегмента у ребенка в 1995 г. [8] открытые операции уступили место лапароскопическим, однако они все еще продолжают применяться в некоторых стационарах [3, 9]. Примерно в это же время появляются первые хирургические роботические системы AESOP. Позже эволюция этих устройств привела к созданию систем Zeus и Da Vinci, а благодаря постоянному повышению их точности и эффективности [1, 7, 8] стало возможным внедрить робототехнику в педиатрическую практику [3, 10]. В 2002 г. была проведена первая роботизированная пиелопластика у ребенка [9], а высокая частота встречаемости гидронефроза в сочетании с предыдущим опытом лапароскопии в дальнейшем привела к тому, что роботическая пиелопластика стала не только пионером робототехники в педиатрии, но и самой частой выполняемой роботической операцией в детской урологии [3, 8, 10, 11]. К 2015 г. в США на долю роботических пиелопластик уже приходилось около 40% от всех операций по поводу гидронефроза [11, 12].

В настоящее время в ведущих педиатрических хирургических стационарах мира накоплен большой опыт робот-ассистированной пиелопластики, что позволяет сделать начальные выводы об эффективности и безопасности этих операций для пациентов, удобства и кривой обучения для хирурга и экономической эффективности для медицинского учреждения. Так, в метаанализах, проведенных С. Esposito и соавт. в 2017 г. и L. Masieri в 2020 г., сделан однозначный вывод о высокой эффективности этой методики [10, 12]. Точное наложение швов, обеспечиваемое роботизированной платформой благодаря семи степеням свободы,

позволяет значительно сократить кривую обучения для хирургов в сравнении с лапароскопическими операциями [1, 7, 8, 10, 12]. Спорным моментом является время операции. Сама роботическая пиелопластика занимает меньше времени в сравнении с лапароскопической, однако подключение робота может значительно увеличивать общее время анестезии. В связи с этим авторы считают, что накопление опыта всей операционной бригады позволяет значительно сократить затраченное на стыковку робота время [10]. Еще один повод для обсуждения – возраст и физические размеры ребенка. В последние годы появились сообщения о применении роботизированной хирургии детям раннего возраста и младенцам [13, 14], однако в большинстве рассмотренных нами публикаций роботизированную хирургию использовали у детей старше 18 месяцев [10].

Несмотря на многие преимущества роботических хирургических систем, распространение их в педиатрической хирургической практике происходит намного медленнее, чем у взрослых. Большинство детских больниц в США к 2015 г. не имели своих хирургических роботов и «одалживали» их во взрослых операционных [3]. Подобная ситуация сейчас наблюдается и в России, где периодически появляются сообщения о роботических операциях детям, однако все они проведены в клиниках, имеющих как взрослые, так и детские стационары [15].

Роботизированная хирургия продолжает совершенствоваться, и в ближайшем будущем мы надеемся увидеть распространение и популярность роботов в детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии в России.

Литература

- Mattioli G., Petralia P. Pediatric robotic surgery technical and management aspects. – Springer International Publishing Switzerland. – 2017. – 199 p. doi: 10.1007/978-3-319-41863-6.
- Meininger D.D. et al. Totally endoscopic Nissen fundoplication with a robotic system in a child // *Surg Endosc.* – 2001. – V. 15. – № 11. – P. 1360. doi: 10.1007/s00464-001-4200-3.
- Козлов Ю.А. и др. Робот-ассистированная хирургия у детей – современное состояние проблемы и перспективы развития // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 63–68. [Kozlov Ju.A. et al. Robot-assisted surgery in children – state of the art and perspectives of the development // *Rossiiskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii* (Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation). – 2015. – V. 5. – № 3. – P. 63–68. In Russian].
- Krajewski W. et al. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: an underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. – V. 26. – № 5. – P. 857–864. doi: 10.17219/acem/59509.
- Singh I. et al. Chapter 40: pathophysiology of urinary tract obstruction. In: *Campbell-Walsh urology*. 10th edn. – Philadelphia: Elsevier Saunders. – 2012. – P. 212–219.
- Gonzalez R. et al. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children // *Pediatr Clin N Am.* – 2001. – V. 48. – № 6. – P. 1505–1518. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70388-6.
- Crigger C. et al. Chapter 7: pyeloplasty. In: *Minimally invasive and robotic-assisted surgery in pediatric urology.* – Springer Nature Switzerland AG. – 2020. – P. 91–100. doi: 10.1007/978-3-030-57219-8.
- Morales-López R.A. et al. Current concepts in pediatric robotic assisted pyeloplasty // *Front Pediatr.* – 2019. – V. 7. – Article 4. doi: 10.3389/fped.2019.00004.
- Satyanarayan A. et al. Advances in robotic surgery for pediatric ureteropelvic junction obstruction and vesicoureteral reflux: history, present, and future // *World J Urol.* – 2020. – V. 38. – № 8. – P. 1821–1826. doi: 10.1007/s00345-019-02753-3.
- Esposito C. et al. Robot-assisted vs laparoscopic pyeloplasty in children with uretero-pelvic junction obstruction (UPJO): technical considerations and results // *J Pediatr Urol.* – 2019. – V. 15. – № 6. – P. 667.e1–667.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.09.018.
- Varda B.K. et al. Has the robot caught up? National trends in utilization, perioperative outcomes, and cost for open, laparoscopic, and robotic pediatric pyeloplasty in the United States from 2003 to 2015 // *J Pediatr Urol.* – 2018. – V. 14. – № 4. – P. 336.e1–336.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.12.010.
- Masieri L. et al. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in children: a systematic review // *Minerva Urol Nefrol.* – 2020. – V. 72. – № 6. – P. 673–690. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03854-0.
- Boysen W.R. et al. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in the pediatric population: a review of technique, outcomes, complications, and special considerations in infants // *Pediatr Surg Int.* – 2017. – V. 33. – № 9. – P. 925–935. doi: 10.1007/s00383-017-4082-7.
- Kim C. Robotic urologic surgery in infants: results and complications // *Front Pediatr.* – 2019. – V. 7. – Article 187. doi: 10.3389/fped.2019.00187
- Комличенко Э.В. и др. Робот-ассистированные хирургические вмешательства у девочек-подростков с гинекологическими заболеваниями: собственные данные // *Проблемы репродукции.* – 2021. – Т. 27. – № 6. – С. 81–87. [Komlichenko E.V. et al. Robot-assisted surgical interventions in girls and adolescents with gynecological diseases: own data // *Problemy reprodukcii* (Russian Journal of Human Reproduction). – 2021. – V. 27. – № 6. – P. 81–87. In Russian]. doi: 10.17116/repro20212706181.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА НА ФОНЕ ДЕБЮТА САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

М.З. Иванова¹, О.Ю. Игнатова^{1,2*}

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

A CLINICAL CASE OF CENTRAL DIABETES INSIPIDUS DECOMPENSATION UNDER THE ONSET OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

M.Z. Ivanova¹, O.Yu. Ignatova^{1,2*}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* E-mail: diabetsschool@rambler.ru

Аннотация

Центральный несахарный диабет – тяжелое заболевание, которое характеризуется уменьшением секреции вазопрессина, приводит к нарушению концентрации мочи и выделению избыточного количества низкоосмолярной мочи. Основным клиническим проявлением является синдром полиурии-полидипсии, ухудшающий качество жизни пациентов и приводящий к обезвоживанию. Для лечения заболевания применяются препараты десмопрессина, синтетического аналога вазопрессина, доступные в виде таблетированных форм и интраназальных спреев. В данной статье описан клинический случай центрального несахарного диабета, длительно компенсированного лишь потреблением больших объемов воды пациентом, декомпенсация которого произошла при присоединении сахарного диабета второго типа.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, вазопрессин, десмопрессин, полиурия, полидипсия, антидиуретический гормон, сахарный диабет второго типа.

Abstract

Central diabetes insipidus is a severe disease which is characterized by decreased secretion of arginine-vasopressin that impairs urine concentration and leads to the urination with excess amount of low-osmolar urine. The disease is mostly manifested with polyuria-polydipsia syndrome which worsens the quality of life of patients and causes dehydration. To treat the disease, Desmopressin, a synthetic analogue of Vasopressin, is currently used and is available in tablet forms and in intranasal sprays. This article describes a clinical case of central diabetes insipidus which was compensated, for a long time, only by the consumption of large volumes of water by the patient; decompensation occurred after diabetes mellitus type 2 developed.

Key words: central diabetes insipidus, diabetes mellitus type 2, Vasopressin, Desmopressin, polyuria, polydipsia, antidiuretic hormone.

Ссылка для цитирования: Иванова М.З., Игнатова О.Ю. Клинический случай декомпенсации центрального несахарного диабета на фоне дебюта сахарного диабета второго типа. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022; 3: 86–88.

Введение

Главный регулятор водно-электролитного гомеостаза – антидиуретический гормон аргинин-вазопрессин (АДГ) – синтезируется в гипоталамусе, поступает в нейрогипофиз, откуда секретируется в кровоток. Снижение секреции АДГ более чем на 80% и/или блокада V2-рецепторов собирательных канальцев почек приводят к нарушению реабсорбции воды. В итоге развивается гипотоническая полиурия и, как следствие, дегидратация. Одним из заболеваний, вызывающих дегидратацию организма, является несахарный диабет (НД).

Выделяют три основных типа НД:

- центральный, обусловленный нарушением синтеза или секреции вазопрессина;
- нефрогенный (вазопрессин-резистентный), возникающий как результат нарушения работы V2-рецепторов;

- первичная полидипсия – нарушение, при котором патологическая жажда или компульсивное желание пить приводит к чрезмерному потреблению воды, что подавляет физиологическую секрецию АДГ, в итоге приводя к характерной симптоматике НД, при этом при ограничении потребления жидкости синтез АДГ восстанавливается [4].

Клинической формой, непосредственно связанной с патологией эндокринной системы, является центральный НД (ЦНД). Почти в 50% случаев при ЦНД выявляются патологические изменения в гипоталамо-гипофизарной области [5].

В диагностике ЦНД ключевое значение имеют клиническая картина, анамнез, физикальные признаки дегидратации. Высокую диагностическую ценность имеют данные лабораторных исследований: увеличение осмолярности крови, гипернатриемия, снижение осмолярности мочи

(менее 300 мОсм/кг) или относительной плотности мочи (менее 1005 г/мл).

Дифференциальная диагностика трех основных типов НД включает проведение функциональных проб: проба с сухоедением для исключения первичной полидипсии, десмопрессинный тест сразу после пробы с сухоедением – для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного типа НД.

Ключевым моментом в лечении ЦНД стало открытие в 1974 г. синтетического аналога АДГ – десмопрессина [6], являющегося селективным агонистом рецептора вазопрессина V2. В результате терапии происходит уменьшение объема и повышение осмоляльности мочи [7]. Десмопрессин, в отличие от вазопрессина, обладает менее выраженным действием на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов, активирует только V2-рецепторы вазопрессина собирательных канальцев почек. Также десмопрессин более устойчив к ферментативному разрушению.

При нормальной работе центра жажды и потребления воды, соответствующего объему теряемой жидкости, у пациентов может длительно поддерживаться нормальный баланс жидкости и, соответственно, нормальный уровень натрия и осмоляльности крови [8]. При этом характерные для НД симптомы полидипсии и полиурии могут существенно нарушать качество жизни пациентов, а также продолжительность сна. Основопологающим в лечении НД является управление симптомами заболевания, уменьшение выраженности полидипсии и полиурии с целью улучшения качества жизни. Наряду с этим при ограничении питьевого режима или патологии центра жажды могут развиваться тяжелые электролитные изменения, представляющие угрозу жизни пациентов [9].

В статье описан клинический случай течения ЦНД у больного, который длительное время не получал медикаментозного лечения, с последующей резкой декомпенсацией, возникшей при манифестации у пациента сахарного диабета второго типа (СД 2). В доступной литературе было найдено описание всего трех случаев, сходных с описанным в этой работе [1–3].

Клинический случай

Пациент Н., 58 лет, поступил в терапевтическое отделение ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ с жалобами на сухость во рту, выраженную жажду, общую слабость, учащенное мочеиспускание до 8–10 литров в сутки. Из анамнеза стало известно, что в 1994 г. пациент при ДТП перенес черепно-мозговую травму, после чего у него впервые развилась симптоматика НД. В дальнейшем при обследовании был диагностирован ЦНД, назначены препараты АДГ, которые пациент принимал на протяжении 10 лет до 2004 г., когда он самостоятельно прекратил лечение в связи с ухудшением самочувствия, уменьшением количества мочеиспусканий, появлением отеков лица, ног и эпизодами повышения артериального давления (до 150–160/100 мм рт. ст.). Последующие 16 лет он чувствовал себя удовлетворительно и к врачам не обращался. В 2015 г. на фоне стресса вновь появились изнуряющая жажда и учащенное мочеиспускание. В 2016 г. обратился к эндокринологу по месту жительства. Выявлен СД 2, симптомы полиурии и полидипсии были расценены как проявления гипергликемии. Начата сахароснижающая

терапия метформином 2000 мг в сутки и вилдаглиптином 100 мг в сутки, данные препараты принимает и в настоящий момент. При активном расспросе выяснилось, что последние 10–12 лет пациент выпивает 8–9 л жидкости за сутки, выделяет мочи около 10 л в сутки, вес увеличился на 17 кг, отмечает выраженное нарушение сна из-за частых мочеиспусканий в ночное время и упорную жажду, был эпизод потери сознания в жаркое время летом. Пациент связывал данные симптомы исключительно с СД 2, однако лечащий врач отметил несоответствие клинических проявлений степени компенсации СД 2, которая была удовлетворительной, в связи с чем пациент был направлен в стационар для дообследования.

Пациент поступил в терапевтическое отделение Клинической больницы № 1 в 2021 г. с целью дифференциальной диагностики синдрома полиурии-полидипсии (между сахарным диабетом и НД).

Данные объективного исследования: индекс массы тела (ИМТ) 34.8 кг/м², умеренная сухость кожных покровов. Отеки отсутствуют. Мочеиспускание учащенное, свободное, безболезненное.

Данные лабораторных исследований: при проведении анализа мочи по Зимницкому, до начала лечения десмопрессином, отмечалась низкая плотность во всех восьми порциях на уровне 1002–1005 г/л, при суммарном объеме мочи за сутки 5060 мл.

Биохимический анализ крови: креатинин – 67.9 мкмоль/л (45–97); СКФ > 60 мл/мин/1.73 м², Na – 146 ммоль/л (136–145), K – 4.0 ммоль/л (3.5–5.1).

Гликозилированный гемоглобин: HbA1c – 6.8% (3.7–5.9).

Анализ мочи (общий): относительная плотность – 1002 (1005–1030); глюкоза – отсутствует; кетоновые тела – отсутствуют.

При обследовании выявлены признаки дегидратации в виде гипернатриемии на фоне выраженного снижения плотности мочи, что соответствовало критериям диагностики НД.

С учетом анамнеза и нормального уровня креатинина, СКФ, десмопрессинный тест с целью дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного типов НД не проводили. Установлен диагноз ЦНД, назначена постоянная терапия таблетированной формой десмопрессина 0.1 мг два раза в сутки с положительным эффектом: снижение интенсивности жажды и объема выделяемой мочи в сутки.

В контрольном анализе мочи по Зимницкому на фоне лечения отмечались нормализация плотности каждой порции на уровне 1012–1014 г/л, уменьшение общего объема мочи до 2500 мл, уменьшение кратности мочеиспусканий.

По данным обследования был установлен окончательный диагноз: «Основное заболевание: ЦНД средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: СД 2. Целевой уровень HbA1c – менее 6.5%. Диабетическая дистальная полинейропатия. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Экзогенно-конституциональное ожирение второй степени, ИМТ 34.8 кг/м². Неалкогольная жировая болезнь печени».

С пациентом была проведена беседа о необходимости продолжения регулярной заместительной терапии десмопрессином, разъяснены принципы коррекции дозы препарата, обсуждена необходимость соблюдения питьевого режима: пить только при симптомах жажды,

избегать приема избыточных объемов жидкости, были даны рекомендации по сахароснижающей терапии под контролем показателей гликемии. Также пациенту было настоятельно рекомендовано динамическое наблюдение у эндокринолога.

Обсуждение

ЦНД характеризуется неконтролируемой полиурией и полидипсией, приводящими к дегидратации и нарушению электролитного баланса. Без лечения данное состояние может нести угрозу жизни. В данном клиническом случае, несмотря на длительное течение заболевания, проявления дегидратации и выраженные электролитные нарушения не развились только благодаря адекватному восполнению потерь жидкости пациентом. Основным фактором, ухудшающим качество жизни нашего пациента, являлись симптомы неукротимой жажды и частого мочеиспускания, что мешало его трудовой деятельности, а также бытовой жизни. Принимая во внимание возможности современных методов диагностики и медикаментозной компенсации заболевания, данный клинический случай является редким.

Важным является не только назначение терапии, но и обучение пациента соблюдению питьевого режима для снижения риска передозировки препарата десмопрессина, водной интоксикации и гипонатриемии. Вероятно, что отеки и задержка жидкости, приведшие к самостоятельному прекращению пациентом заместительной терапии, являлись симптомами передозировки десмопрессина, возможно, в связи с нарушением питьевого режима.

Правильно информированные пациенты без патологии центра жажды в состоянии самостоятельно титровать дозу десмопрессина в зависимости от клинического течения, однако не всегда у врача и пациента хватает мотивации на проведение обучения.

При наличии у пациента патологии центра жажды с нарушением чувствительности осморецепторов гипоталамуса титрация дозы должна происходить в условиях стационара под контролем электролитов крови, массы тела и/или объема выделенной мочи [4, 10]. Таким пациентам показан строгий индивидуальный питьевой режим.

Заключение

Описанный нами случай интересен тем, что больной 10 лет получал заместительную терапию по поводу НД, а затем 16 лет находился без терапии, компенсируя это повышенным потреблением жидкости на фоне массивного диуреза. При этом не было выявлено электролитных нарушений, а проявления полиурии-полидипсии не были выраженными. Стресс, а позднее глюкозурия при манифестации СД 2 вследствие осмотического диуреза усугубили имеющуюся у пациента полиурию. Несмотря на адекватную терапию по поводу СД 2, симптомы дегидратации нарастали, существенно снизив качество жизни пациента, в связи с чем была проведена дифференциальная диагностика синдрома полиурии-полидипсии, выявлен декомпенсированный ЦНД, назначена заместительная терапия.

Несмотря на простоту и доступность лечения ЦНД, возможны ситуации, когда недостаточно хорошо обученный (или мотивированный) в дебюте заболевания пациент самостоятельно прекращает назначенное ему лечение. Чаще всего это ведет к декомпенсации заболевания, в том числе жизнеугрожающей, но в исключительных случаях может приводить к временной «компенсации» заболевания за счет

изменения образа жизни пациента – например, компенсации массивного диуреза (10 л/сут) повышенным потреблением жидкости. Любое новое заболевание или состояние способно нарушить эту нестойкую «компенсацию», что и продемонстрировал описанный клинический случай. Своевременное и адекватное обучение пациента в дебюте заболевания, а также регулярное наблюдение профильным специалистом могут помочь избежать подобных ситуаций.

Литература

1. Palumbo C. et al. Asociación de diabetes insípida central y diabetes mellitus tipo 2 // *Medicina* (Buenos Aires). – 2018. – V. 78. – № 2. – P. 127–130.
2. Ohara N. et al. A 75-year-old woman with a 5-year history of controlled type 2 diabetes mellitus presenting with polydipsia and polyuria and a diagnosis of central diabetes insipidus // *Am J Case Rep.* – 2022. – V. 23. – P. e938482. doi: 10.12659/AJCR.938482.
3. Shin H.J. et al. Polyuria with the concurrent manifestation of central diabetes insipidus (CDI) & type 2 diabetes mellitus (DM) // *Electrolyte Blood Press.* – 2012. – V. 10. – № 1. – P. 26–30. doi: 10.5049/EBP.2012.10.1.26.
4. Дедов И.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 56–71. [Dedov I.I. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults // *Ozhirenie i metabolism* (Obesity and metabolism). – 2018. – V. 15. – № 2. – P. 56–71. In Russian]. doi: 10.14341/omet9670.
5. Анциферов М.Б. и др. Центральные несахарный диабет: современные представления и лечебные подходы // *Фарматека.* – 2011. – № 3. – С. 60–64. [Antsiferov M.B. et al. Central diabetes insipidus: modern ideas and therapeutic approaches // *Farmateka.* – 2011. – № 3. – P. 60–64. In Russian].
6. Valenti G. et al. History of diabetes insipidus // *Giornale Italiano di Nefrologia.* – 2016. – V. 33. – № 66. – S66.1.
7. Tian Y. et al. Downregulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age-associated defects in urine concentration // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004. – V. 287. – № 4. – P. F797–F805. doi: 10.1152/ajprenal.00403.2003.
8. Пигарова Е.А. и др. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм.* – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 48–55. [Pigarova E.A. et al. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus // *Ozhirenie i metabolism* (Obesity and metabolism). – 2014. – V. 11. – № 4. – P. 48–55. In Russian]. doi: 10.14341/omet2014448-55.
9. Liu S.Y. et al. Clinical characteristics of central diabetes insipidus in Taiwanese children // *J Formosan Med Association.* – 2013. – V. 112. – № 10. – P. 616–620. doi: 10.1016/j.jfma.2013.06.019.
10. Бирюкова Е.В. Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 23–30. [Biryukova E.V. Selection of desmopressin preparations for the treatment of central diabetes insipidus. // *Ozhirenie i metabolism* (Obesity and metabolism). 2017. – V. 14. – № 4. – P. 23–30. In Russian]. doi: 10.14341/omet2017423-30.

ПРИМЕНЕНИЕ РОБОТИЗИРОВАННЫХ МАНИПУЛЯТОРОВ В МЕДИЦИНЕ. ОБЗОР ПАТЕНТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

А.П. Якушенкова^{1,2*}, Д.А. Тимашков¹, З.Э. Войцеховская³, А.М. Шпикалов³, К.С. Громов^{1,2}

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

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

³ ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности», Москва

ROBOTIC MANIPULATORS IN MEDICINE. REVIEW OF PATENT DOCUMENTATION

A.P. Yakushenkova^{1,2*}, D.A. Timashkov¹, Z.E. Voytsekhovskaya³, A.M. Shpikalov³, K.S. Gromov^{1,2}

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

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

³ Federal Institute of Industrial Property, Moscow, Russia

* E-mail: annayakushenkova@yandex.ru

Аннотация

В обзорной статье проведен анализ патентной литературы, касающейся современных тенденций развития роботизированных манипуляторов в медицине. Авторами рассмотрены документы современных роботизированных манипуляторов, используемых при проведении оперативных вмешательств. Их использование обеспечивает высокую точность проведения хирургических вмешательств в анатомически сложных зонах.

Ключевые слова: роботизированные манипуляторы в медицине.

Abstract

The present articles analyzes patent literature on current trends in robotic manipulators in medicine. The authors have reviewed documents on modern robotic manipulators used in surgical interventions. Application of such manipulators in medicine ensures high accuracy of surgical interventions in anatomically difficult zones.

Key words: robotic manipulators, medicine.

Ссылка для цитирования: Якушенкова А.П., Тимашков Д.А., Войцеховская З.Э., Шпикалов А.М., Громов К.С. Применение роботизированных манипуляторов в медицине. Обзор патентной документации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 89–92.

Применение роботов в медицине началось с появлением робота daVinci, разработанного в 1980 г. и по существу представляющего собой роботизированный манипулятор, управляемый движениями хирурга и как бы являющийся продолжением его рук. В 2012 г. с использованием этой технологии было произведено около 200 000 успешных операций, а в 2018 г. с помощью робота-ассистента была проведена первая нейрохирургическая операция по удалению грыжи грудного отдела позвоночника с компрессией спинного мозга [1].

С учетом наибольшего распространения роботов-манипуляторов в медицинской практике был проведен патентный поиск по базе данных Espasenet Европейского патентного общества с использованием классификационной группы A61B 34/37 «Роботы, управляемые движениями хирурга».

Следует отметить, что приведенные ниже патентные документы являются весьма объемными. Поэтому для изучения были выбраны варианты исполнения манипуляторов, по нашему мнению, содержащие наиболее полный комплекс технических средств, определяющих необходимые функциональные возможности хирургических манипуляторов, управляемых движениями хирурга.

В этой связи представляет интерес патент США US7625383 [2]. Данный хирургический манипулятор обеспечивает точность наведения инструмента и повышенную безопасность пациента благодаря существенному снижению вероятности перемещения пациента относительно манипулятора. Это особенно актуально при проведении сложных хирургических процедур в таких областях, как нейрохирургия, хирургия позвоночника, хирургия уха, хирургия головы и шеи, хирургия кисти руки, а также в малоинвазивной хирургии. Кроме того, представленный манипулятор имеет шесть степеней свободы, что существенно снижает утомляемость хирурга во время операции (рис. 1).

В качестве медицинского инструмента можно использовать иглодержатели, скобки или зажимы, зонды, ножницы, щипцы, аспирационные резак, диссекторы, сверла, лазеры, ультразвуковые и другие диагностические приборы.

В такой системе хирург/оператор подает входные сигналы манипулятору через ведущий или тактильный интерфейс 13, который работает через контроллер 15, как показано на блок-схеме (рис. 2).

С помощью использования устройства 17 ввода на тактильном интерфейсе 13, такого как рукоятка инструмента

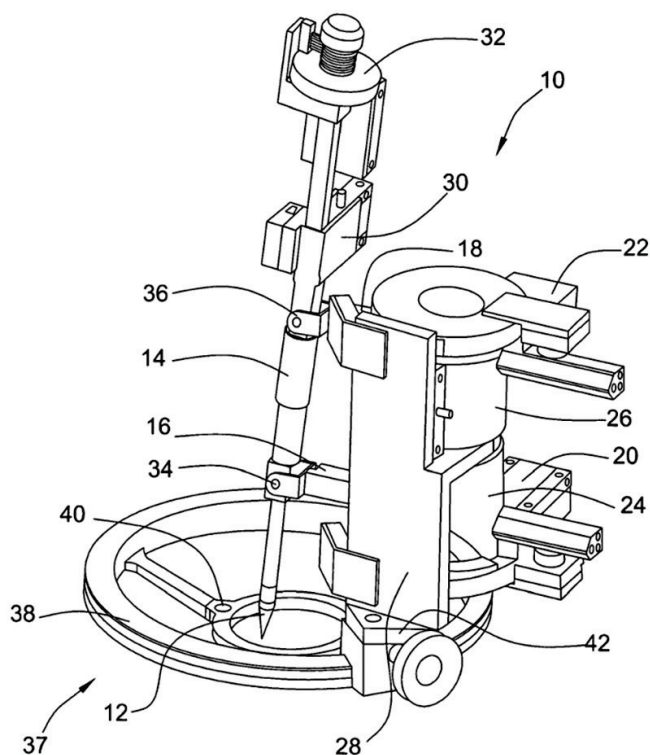


Рис. 1. Вариант хирургического манипулятора 10, который может поддерживать и перемещать медицинский инструмент 12 с шестью степенями свободы

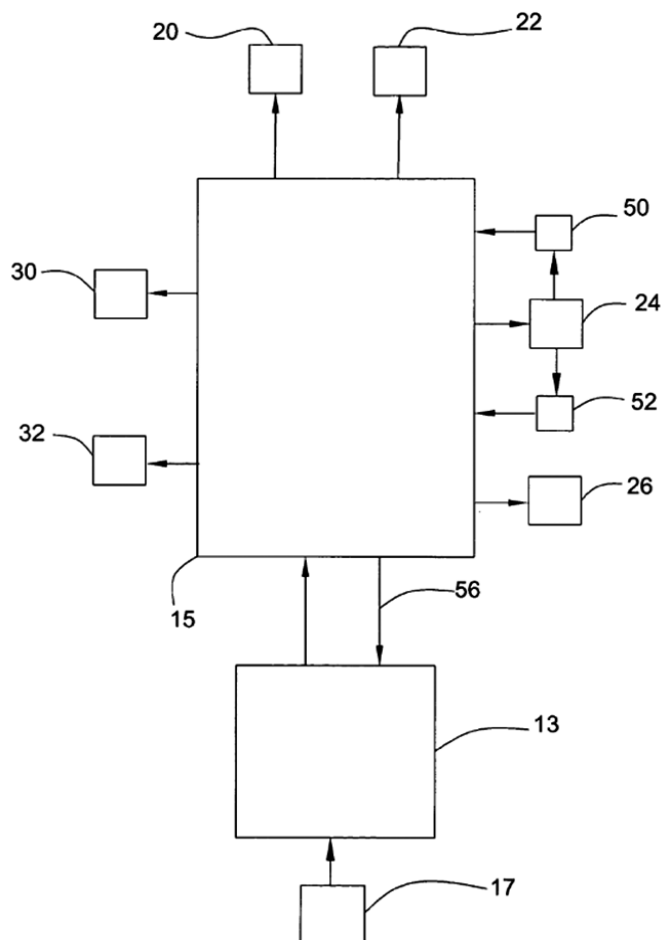


Рис. 2. Блок-схема системы управления для манипулятора

с шестью степенями свободы с силовой обратной связью, джойстик, ножная педаль и т.п., хирург обеспечивает необходимое перемещение инструмента 12.

Тактильный интерфейс 13 передает эти сигналы на контроллер 15, который обрабатывает эти сигналы перед их передачей на манипулятор. На основе сигналов, подаваемых контроллером 15, манипулятор 10 выполняет требуемое движение или воздействие инструментом 12. Это может быть выполнено с помощью программного обеспечения контроллера 15. Программное обеспечение может реализовывать регулирование положения, регулирование силы воздействия инструмента (увеличение силы для костей и хрящей, уменьшение силы для мягких тканей), фильтрацию тремора, компенсацию силы тяжести, программируемые границы положения, компенсацию движения для аневризм, ограничения скорости инструмента (например, для предотвращения быстрого проникновения в ткань головного, нервного или спинного мозга).

Опорный вал 14 инструмента поддерживается парой вертикально разнесенных управляющих рычагов 16, 18, каждый из которых перемещается посредством соответствующего линейного привода 20, 22 и соответствующего поворотного привода 24, 26. Линейные приводы 20, 22, связанные с рычагами 16, 18 управления, выдвигают соответствующий рычаг в продольном направлении. Каждый линейный привод 20, 22 соединен с выходным валом соответствующего поворотного привода 24, 26, чтобы обеспечить поворотное движение линейных приводов 20, 22 и, соответственно, рычагов управления 16, 18. В этом случае поворотные приводы 24, 26 расположены друг над другом на стационарной опорной раме 28 так, что их оси вращения совмещены.

С помощью комбинации управляющих рычагов 16, 18 и соответствующих им линейных 20, 22 и поворотных приводов 24, 26 опорный вал 14 инструмента может перемещаться в пространстве с четырьмя степенями свободы.

Для перемещения инструмента 12 в продольном направлении и обеспечения вращения инструмента вокруг продольной оси опорного вала предусмотрены два дополнительных исполнительных механизма. Линейный привод 30 встроен в опорный вал 14 инструмента, который соединен с инструментом 12 (через вал или другие средства), чтобы обеспечить продольное перемещение инструмента 12 относительно продольной оси опорного вала инструмента 14. Это перемещение инструмента 12 можно использовать для введения и извлечения инструмента 12 из тела пациента. Вращательное движение инструмента 12 производится поворотным приводом 32, расположенным на верхнем конце опорного вала 14 инструмента и соединенным с инструментом 12 так, чтобы обеспечивалось вращение инструмента 12 вокруг продольной оси опорного вала инструмента 14. Вращательное движение инструмента 12 относительно опорного вала 14 может быть полезным при использовании инструментов, таких как ножницы, которые проходят под углом к опорному валу инструмента.

Для обеспечения возможности перемещения опорного вала инструмента с требуемыми степенями свободы каждый рычаг 16, 18 управления соединен с валом 14 инструмента с помощью соответствующего универсального или карданного шарнира.

В представленном варианте соединения рычагов управления и опорного вала инструмента содержат шарниры Гука 34, 36 с тремя степенями свободы. Для определения положения различных линейных и поворотных приводов 20, 22, 24, 26, 30, 32 и рычагов управления 16, 18, шарниров 34, 36 и опорного вала 14 приводы могут быть оснащены датчиками положения 50.

Каждый из линейных и поворотных приводов может быть связан с контроллером, а датчики положения могут предоставлять контроллеру информацию о положении в контуре обратной связи, как показано на рис. 2. Различные исполнительные механизмы также могут быть оснащены датчиками силы 52 для измерения сил или крутящих моментов, прикладываемых к опорному валу инструмента 14. Эта информация может передаваться через контур управления с обратной связью на контроллер 15 для обеспечения силовой обратной связи с устройством ввода тактильного интерфейса (схематически показана стрелкой 56).

Для обеспечения безопасности пациента и снижения вероятности его перемещения относительно манипулятора во время хирургической или другой интервенционной процедуры с помощью крепежного приспособления манипулятор фиксируется относительно определенной части тела пациента. На рис. 1 опорная рама 28 привода и опорный вал 14 инструмента соединены с монтажной конструкцией 37, в данном случае с кольцом 38, которое может быть установлено непосредственно на голове или другой части тела пациента.

Для облегчения прикрепления кольца 38, например, к голове пациента данное кольцо имеет монтажные отверстия 40, в которые можно вставить винты для его крепления. Опорная рама привода 28 соединена с кольцом 38 с помощью зажимного механизма 42, который позволяет перемещать опорную раму привода 28 и фиксировать ее в любом заданном положении по периметру кольца 38.

Вариант осуществления изобретения, в котором монтажная конструкция включает в себя систему фиксации положения головы, показан на рис. 3. В данном варианте предусмотрен рычаг 160, который соединяет опорную раму 128 манипулятора 110 с головным зажимом 162. Зажим 162 включает в себя С-образную раму 164, которая поддерживает 166 для зацепления с неподвижной головкой с одной стороны и штифты 168, 170 для зацепления с головкой с противоположной стороны. Штифты 168, 170 для зацепления с головкой опираются на скобу 172, которая может вращаться относительно рамы 164, вследствие чего обеспечивается возможность для хирурга регулировать угловое положение головы пациента относительно рамы 164. Зажим 162 содержит поворотный механизм 174 для разъемной фиксации скобы 172 в определенном угловом положении относительно рамы 164. Головной зажим 162 поддерживается базовым блоком 176, с помощью которого головной зажим может устанавливаться на медицинском столе.

Для того чтобы манипулятор 110 оставался неподвижным относительно головы пациента во время регулировки положения головы, в поворотный механизм 174 зажима 162 ввязан рычаг 160, поддерживающий манипулятор. В частности, рычаг 160 прикреплен к втулке 178, которая вращается вместе со скобой 172, поскольку угловое положение скобы регулируется с помощью ручки 180 на поворотном механизме 174. Таким образом, манипу-

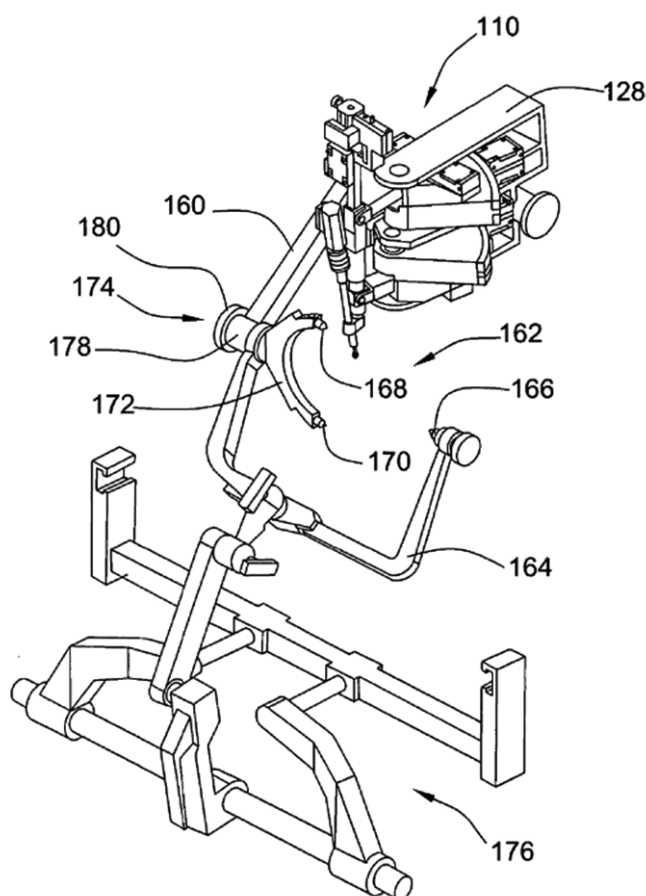


Рис. 3. Система фиксации положения головы пациента

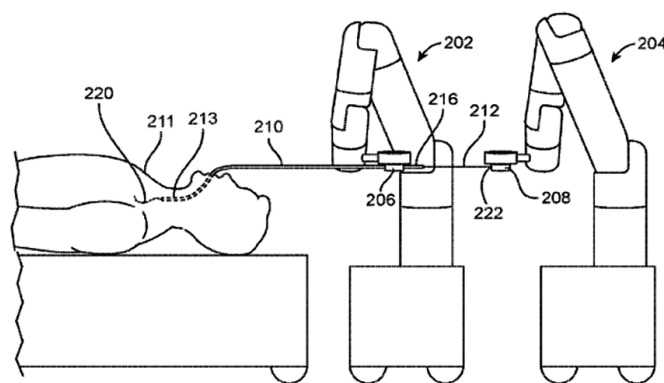


Рис. 4. Хирургическая роботизированная система, состоящая из двух манипуляторов

лятор 110 остается зафиксированным в одном и том же положении относительно скобы 172 и головы пациента.

Для осмотра и хирургических вмешательств на внутренних органах с помощью гибких эндоскопов или катетеров предусмотрены системы, состоящие уже из нескольких манипуляторов, обеспечивающих сложное по траектории перемещение инструмента с высокой точностью.

Так, в патенте США US9737371 [3] представлена роботизированная хирургическая система 200, состоящая из двух тележек, которые содержат первый манипулятор 202 и второй манипулятор 204, удерживающие основания 206 и 208 эндоскопических инструментов соответственно (рис. 4).

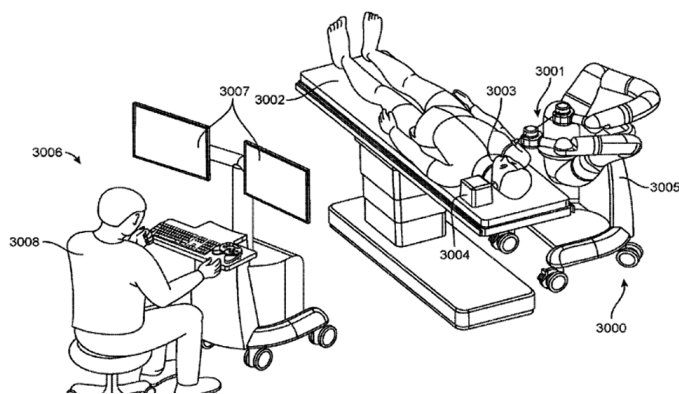


Рис. 5. Роботизированная катетерная система

Основание 206 соединено с управляемой оболочкой 210 для введения эндоскопа. Основание 208 имеет гибкий направляющий проводник 212 для эндоскопа, соединенный с последним.

Манипуляторы 202 и 204 выравнивают основания инструментов 206 и 208 таким образом, чтобы проксимальный конец 216 оболочки 210 являлся дистальной частью проксимального конца 222 направляющего проводника 212 и чтобы проводник 212 оставался выровненным в осевом направлении с оболочкой 210 приблизительно под углом 180° между двумя манипуляторами, в результате чего образуется «виртуальная направляющая», состоящая из оболочки 210 и проводника 212, расположенная приблизительно по прямой линии или под углом 180°.

Оболочка 210 с направляющим проводником 212, расположенным в ней с возможностью скольжения с помощью робота, вводится через полость рта, трахею (не показана) и внутрь пациента 211 и в конечном счете в бронхиальное дерево пациента, при этом постоянно сохраняя положение виртуальной направляющей во время введения и навигации.

Манипуляторы могут перемещать оболочку 210 и направляющий проводник 212 с эндоскопом в осевом направлении друг относительно друга и внутрь или наружу пациента 211 под контролем врача.

Для обеспечения точного наведения инструмента необходимы соответствующие навигационные средства. Например, в приведенном патенте США US9737371 представлена также роботизированная катетерная система (рис. 5), в которой используется электромагнитное устройство, отслеживающее положение катетера (трекер), работающее совместно с генератором электромагнитного поля. Когда роботизированная система 3000 вводит катетер 3001 с роботизированным приводом в пациента 3002, электромагнитное отслеживающее устройство 3003 на дистальном конце роботизированного катетера 3001 может обнаруживать электромагнитное поле, создаваемое генератором электромагнитного поля 3004.

Данные с устройства 3003 могут передаваться по стволу роботизированного катетера 3001 на системную тележку 3005 и на командный модуль 3006 (который содержит соответствующие программные модули, центральный процессор, шину данных и память) для интерпретации и анализа. С использованием данных устройства 3003 дисплеи 3007 могут отображать относительное положение устройства 3003 и катетера 3001 в предусмотренной трехмерной модели для просмотра оператором 3008.

В заявке Австралии AU2021218253 [4] представлено устройство для роботизированной микрохирургии, содержащее два моторизованных манипулятора со средствами крепления хирургических инструментов, имеющими возможность линейного перемещения. Манипуляторы закреплены на роботизированном рычаге, установленном на тележке. Управление манипуляторами осуществляется под контролем операционного микроскопа. Положение инструмента отслеживается с помощью электромагнитных или оптических средств.

Анализ патентных документов показывает, что продолжается совершенствование роботов-манипуляторов, применяемых в медицине. Современные роботизированные манипуляторы, управляемые движениями хирурга, имеют достаточный набор кинематических звеньев, обладающих значительным числом степеней свободы и обеспечивающих перемещение хирургических инструментов в нужное место воздействия. При этом с помощью соответствующих датчиков и процессоров при перемещении инструментов контролируются их положение, усилия и вращающие моменты.

Для осмотра и хирургических вмешательств на внутренних органах с использованием гибких эндоскопов или катетеров, а также в микрохирургии применяются хирургические роботизированные системы, состоящие из нескольких манипуляторов, обеспечивающих сложное по траектории перемещение инструмента с высокой точностью.

Использование навигационных средств, в частности катетерных систем при проведении роботоассистированной операции, помогает наиболее точно производить наведение инструментов при выполнении хирургического вмешательства.

Таким образом, современные роботизированные манипуляторы находят применение в нейрохирургии, хирургии уха, урологии, малоинвазивной хирургии и других областях медицины, где требуются высокоточные оперативные вмешательства.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мосоян М.С. и др. Современная робототехника в медицине // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7. – № 5. – С. 91–108. [Mosoyan M.S. et al. Modern robotics in medicine // Translyacionnaya medicina (Translational Medicine). – 2020. – V. 7. – № 5. – P. 91–108. In Russian]. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-91-108.
2. Charles S.T. et al. Microdexterity systems INC. USA; 2009. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/022995526/publication/US7625383B2?q=US7625383>.
3. Romo E. et al. Auris surgical robotics INC. USA; 2017. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055631453/publication/US9737371B2?q=US9737371>.
4. Bagheri G.M. et al. Medical microinstruments INC. USA; 2022. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/070738820/publication/AU2021218253A1?q=AU2021218253>.