

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 3, 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

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

No 3, 2023

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян 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)
Десяткин 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)
Иллариошкин С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Казakov 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)

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)
Походенко-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)
Смулевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Соколов Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Стенина 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)

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

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,
рекомендованных ВАК РФ для публикации 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
Выпускающий редактор: Н.А. Рамос
Корректор: Е.С. Самойлова
Дизайнер: Н.Н. Никашин

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

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
Commissioning Editor: N.A. Ramos
Corrector: Ye.S. Samoylova
Art Designer: N.N. Nikashin

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

№ 3, 2023

Original article

Z.G. Tatarintseva, E.D. Kosmacheva

- 5** THE CLINICAL COURSE OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIAC SURGERIES AND LONG-TERM OUTCOMES

S.S. Murashko, I.N. Pasechnik, S.A. Berns

- 8** PREDICTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN NON-CARDIAC SURGERY

S.V. Krylov, I.N. Pasechnik, A.K. Orletskiy, A.A. Shumskiy, G. Dgebuadze, A.D. Gerasenkova

- 13** EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PERICAPSULAR BLOCKADE OF A GROUP OF NERVES IN PAIN SYNDROME AND ACTIVITY OF PATIENTS AFTER HIP ARTHROPLASTY

T.I. Grushina, V.V. Zhavoronkova, M.V. Starkova, E.A. Turova

- 18** ON THE PATHOGENESIS AND MEASURES TO MINIMIZE LONG-PERSISTING POSTOPERATIVE LYMPHORRHEA IN BREAST CANCER PATIENTS

D.E. Kuteпов, A.A. Fedorova, I.N. Pasechnik, V.G. Pasko, S.V. Gavrilov, I.Kh. Khashukoeva, E.S. Bazhina, D.V. Skvortsov, M.V. Klementev, N.P. Starkova, I.S. Pryakhin, V.V. Boyarintsev

- 23** EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN PATIENTS WITH SEPSIS-ASSOCIATED RHABDOMYOLYSIS (a pilot study)

Ya.V. Gavrishchuk, V.A. Manukovsky, E.A. Kolchanov, A.N. Tulupov, A.E. Demko, I.V. Kazhanov

- 28** OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BLUNT SOLID ORGANS INJURIES IN A LEVEL I TRAUMA CENTER

R.A. Pakhomova, L.V. Kochetova, G.N. Gulikyan, V.V. Kozlov, I.G. Repin

- 34** THE EFFECTIVENESS OF MEMBRANE PROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS OF MODERATE SEVERITY

E.V. Ignateva, S.P. Kazakov, O.A. Rukavitsyn

- 39** POTENTIALS OF EMERGENT PROPHYLACTICS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN HEMATOLOGICAL PATIENTS

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3, 2023

Оригинальная статья

З.Г. Татаринцева, Е.Д. Космачева

- 5** КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С.С. Мурашко, И.Н. Пасечник, С.А. Бернс

- 8** ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

С.В. Крылов, И.Н. Пасечник, А.К. Орлецкий, А.А. Шумский, Г. Дгебуадзе, А.Д. Герасенкова

- 13** ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕРИКАПСУЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ГРУППЫ НЕРВОВ НА УРОВЕНЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И АКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Т.И. Грушина, В.В. Жаворонкова, М.В. Старкова, Е.А. Турова

- 18** О ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕРАХ МИНИМИЗАЦИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛИМФОРЕИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Е. Кутепов, А.А. Федорова, И.Н. Пасечник, В.Г. Пасько, С.В. Гаврилов, И.Х. Хашукоева, Е.С. Бажина, Д.В. Скворцов, М.В. Клементьев, Н.П. Старкова, И.С. Пряхин, В.В. Бояринцев

- 23** ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫМ РАБДОМИОЛИЗОМ (пилотное исследование)

Я.В. Гаврищук, В.А. Мануковский, Е.А. Колчанов, А.Н. Тулупов, А.Е. Демко, И.В. Кажанов

- 28** ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ В ТРАВМОЦЕНТРЕ ПЕРВОГО УРОВНЯ

Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова, Г.Н. Гуликян, В.В. Козлов, И.Г. Репин

- 34** ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Е.В. Игнатьева, С.П. Казаков, О.А. Рукавицын

- 39** ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3, 2023

М.Г. Вершинина, Н.А. Стериополо, О.С. Калачева

45 ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Н.Е. Кушлинский, О.В. Ковалева, Ю.Б. Кузьмин, А.А. Алферов, Н.Н. Зыбина, А.Н. Грачев, З.З. Мамедли, О.О. Янушевич, И.И. Стилиди

50 ГАЛЕКТИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: АССОЦИАЦИЯ ИХ СОДЕРЖАНИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ И ПРОГНОЗОМ

А.А. Селиверстова, И.В. Давыдова, А.П. Фисенко, М.А. Басаргина, М.А. Сновская, А.А. Жужула

56 БИОМАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

А.Г. Шулешова, А.А. Лисица, Д.В. Данилов, З.Н. Голикова

60 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НЕПАРНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

С.Н. Тихонова, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова

68 ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VDR НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ

А.Р. Назаренко

73 ВЛИЯНИЕ ШИРОКОПОЛОСНОГО ИМПУЛЬСНОГО СВЕТА НА СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

Л.П. Соколова, М.Ш. Магомед-Эминов, В.И. Шмырев, Е.А. Карачева, С.А. Черняев, С.М. Крыжановский

78 ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ДИСТРЕСС И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19

Лекция

Е.Н. Зарубина, Е.В. Климовская, С.В. Пономарева, Ю.Н. Туденева, А.Н. Теплякова, Е.В. Яковлева

82 СТРАТЕГИЯ FAST TRACK ПРИ ПЛАНОВОМ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

CONTENTS

No 3, 2023

M.G. Vershinina, N.A. Steriopolo, O.S. Kalacheva

45 LABORATORY MARKERS IN THE ASSESSMENT OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM STATE

N.E. Kushlinskii, O.V. Kovaleva, Yu.B. Kuzmin, A.A. Alferov, N.N. Zyбина, A.N. Gratchev, Z.Z. Mamedli, O.O. Yanushevich, I.I. Stilidi

50 GALECTINS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER: ASSOCIATION OF THEIR CONTENT WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TUMORS AND PROGNOSIS

A.A. Seliverstova, I.V. Davydova, A.P. Fisenko, M.A. Basargina, M.A. Snovskaya, A.A. Zhuzhula

56 BIOMARKERS OF ANGIOGENESIS DISORDERS IN DEVELOPING BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS

A.G. Shuleshova, A.A. Lisitsa, D.V. Danilov, Z.N. Golikova

60 DIAGNOSTIC ASPECTS OF CHANGES IN THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT MUCOUS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF UNPAIRED VISCERAL BRANCHES OF THE ABDOMINAL AORTA

S.N. Tichonova, M.V. Kozlova, E.A. Gorbatova

68 THE EFFECT OF VDR GENE POLYMORPHISM AT THE INTENSITY AND PREVALENCE OF DENTAL CARIES

A.R. Nazarenko

73 THE EFFECT OF BROADBAND PULSED LIGHT AT THE COMPOSITION OF SKIN MICROBIOTA IN ACNE PATIENTS

L.P. Sokolova, M.Sh. Magomed-Eminov, V.I. Shmyrev, E.A. Karacheva, S.A. Chernyaev, S.M. Kryzhanovskiy

78 TRAUMATIC DISTRESS AND PSYCHO-VEGETATIVE MANIFESTATIONS IN COVID-19

Lecture

E.N. Zarubina, E.V. Klimovskaya, S.V. Ponomareva, Yu.N. Tudeneva, A.N. Teplyakova, E.V. Yakovleva

82 THE FAST TRACK STRATEGY IN ELECTIVE CAESAREAN SECTION

CONTENTS

No 3, 2023

Review

V.N. Agafonov, A.P. Yakushenkova, I.N. Pasechnik,
D.A. Timashkov, A.N. Bershina

**85 PERIOPERATIVE ANESTHESIA DURING
SURGICAL INTERVENTIONS
ON THE LYMPHOEPITHELIAL PHARYNGEAL
RING IN CHILDREN**

I.E. Musaev, E.V. Gusakova, T.I. Grushina,
G.A. Tkachenko, E.V. Filatova

**92 CONSERVATIVE REHABILITATION
OF PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION
AFTER RADICAL PROSTATECTOMY**

N.N. Petrova, V.M. Manyushina

**96 GENDER CHARACTERISTICS OF NEGATIVE
SYMPTOMS AND FUNCTIONAL OUTCOMES
IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA**

Clinical case

E.D. Kochereva, A.Yu. Kozachuk, S.S. Kamenev, V.O. Maeva,
I.K. Iosava, M.A. Samushiya, I.V. Oleichik, P.A. Baranov,
S.A. Stolyarov, S.A. Golubev, I.G. Smolentseva

**101 A CLINICAL CASE OF POSTPARTUM
PSYCHOSIS: PROBLEMS OF DIFFERENTIAL
DIAGNOSTICS, ROLE OF MULTIDISCIPLINARY
APPROACH**

N.I. Litvinov, M.A. Kozlova, A.A. Kashezheva,
E.A. Kozlova, D.S. Kurilchenko

**106 AN ACUTE STROKE IN THE
PERCHERON ARTERY IN A PATIENT
OF YOUNG AGE**

Miscellaneous

**110 X ANNIVERSARY EURASIAN
RADIOLOGICAL FORUM**

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,
перерегистрирован 29.12.2022 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-84462

Подписной индекс в каталоге Почты России ПМ769

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3, 2023

Обзорная статья

В.Н. Агафонов, А.П. Якушенкова, И.Н. Пасечник,
Д.А. Тимашков, А.Н. Бершина

**85 ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
НА ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОМ ГЛОТОЧНОМ
КОЛЬЦЕ У ДЕТЕЙ**

И.Э. Мусаев, Е.В. Гусакова, Т.И. Грушина,
Г.А. Ткаченко, Е.В. Филатова

**92 КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ
БОЛЬНЫХ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

Н.Н. Петрова, В.М. Манюшина

**96 ГЕНДЕРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕГАТИВНОЙ
СИМПТОМАТИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ**

Клинический случай

Е.Д. Кочерева, А.Ю. Козачук, С.С. Каменев, В.О. Маева,
И.К. Иосава, М.А. Самушия, И.В. Олейчик, П.А. Баранов,
С.А. Столяров, С.А. Голубев, И.Г. Смоленцева

**101 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОСЛЕРОДОВОГО
ПСИХОЗА: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО
ДИАГНОЗА. ЗНАЧЕНИЕ
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА**

Н.И. Литвинов, М.А. Козлова, А.А. Кашежева,
Е.А. Козлова, Д.С. Курильченко

**106 ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ В АРТЕРИИ ПЕРШЕРОНА
В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

Разное

**110 X ЮБИЛЕЙНЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ
РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ**

Подписано в печать 06.09.2023 г.
Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 13,4. Усл.-печ. листов 14,0. Тир. 1000.
Зак. 23-Z-1173.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X



917718184607751>

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**З.Г. Татаринцева*, Е.Д. Космачева**ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар**THE CLINICAL COURSE OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIAC SURGERIES AND LONG-TERM OUTCOMES****Z.G. Tatarintseva*, E.D. Kosmacheva**

Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1, Krasnodar, Russian Federation

*E-mail: z.tatarintseva@list.ru

Аннотация

Впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее частым осложнением после операции на открытом сердце, частота возникновения которого составляет от 20 до 50% в зависимости от типа операции. В настоящем исследовании мы предположили, что клиническое течение ПОФП связано с отдаленными исходами кардиохирургических вмешательств. В частности, мы предположили, что пароксизмы фибрилляции предсердий связаны с повышенным риском смерти, тромбоэмболических и сердечно-сосудистых событий. В исследование были включены пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении № 2 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» (Краснодар) в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. За анализируемый промежуток времени открытая операция на сердце (аортокоронарное шунтирование, операция по замене внутрисердечного клапана, сочетание аортокоронарного шунтирования и протезирования клапана) была выполнена 1503 пациентам, у 158 из которых была выявлена ПОФП. Выявлена значительная связь между ПОФП и долгосрочным риском тромбоэмболических осложнений (ишемическим инсультом), но не с острым инфарктом миокарда, летальным исходом или большим кровотечением. Кроме того, в группе пациентов с ПОФП значительно чаще в послеоперационном периоде наблюдались рецидивы фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, послеоперационная фибрилляция предсердий, операции на сердце, аортокоронарное шунтирование, исходы.

Abstract

The firstly diagnosed postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common complication after open-heart surgeries. Its incidence ranges from 20% to 50% depending on the type of surgery. In the present study, the researchers assumed that postoperative POAF clinical course might be associated with long-term outcomes after cardiac surgery. In particular, they suggested that AF paroxysms are associated with the increased risk of death, thromboembolic and cardiovascular events. Patients who had been operated on in the Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1 in Krasnodar (Russian Federation) in January 1, 2020 – January 1, 2021 were taken in the trial. During this period, 1503 patients had open heart surgeries (coronary artery bypass, valve replacement, combination of coronary artery bypass grafting and valve replacement); 158 of them had POAF. The researchers have revealed a significant correlation between POAF and long-term risks of thromboembolic complications (ischemic stroke), but not of acute myocardial infarction, death or major bleedings. Besides, patients from POAF groups had POAF relapses in the postoperative period more often.

Key words: atrial fibrillation, postoperative atrial fibrillation, heart surgery, coronary artery bypass grafting, outcomes.

Ссылка для цитирования: Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д. Клиническое течение послеоперационной фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств и отдаленные результаты. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 5–7.

Введение

Впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее частым осложнением после операции на открытом сердце, частота возникновения которого составляет от 20 до 50% в зависимости от типа операции [1, 2]. Заболеваемость ПОФП оставалась стабильной в последние десятилетия, несмотря на усовершенствования в кардиохирургии, методах перфузии, а также улучшения в анестезии и интенсивной терапии. ПОФП исторически считалась доброкачественным и преходящим состоянием,

но в нескольких исследованиях высказано предположение, что ПОФП связана с повышенным риском краткосрочных и долгосрочных осложнений, включая повышенный риск смерти, тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2].

Клиническое течение ПОФП варьирует от коротких периодов ФП со спонтанным восстановлением синусового ритма до длительных пароксизмов с ухудшением гемодинамики, требующих электрической кардиоверсии. Кроме того, у неко-

торых пациентов с ФП синусовый ритм не восстанавливается, несмотря на неоднократные попытки медикаментозного и/или электроимпульсного лечения. В целом неизвестно, связана ли ПОФП с краткосрочными или долгосрочными исходами [3].

В настоящем исследовании мы предположили, что клиническое течение ПОФП связано с отдаленными исходами кардиохирургических вмешательств, в частности, что пароксизмы ФП связаны с повышенным риском смерти, тромбозомболических и сердечно-сосудистых событий. Для проверки этой гипотезы было разработано наблюдательное когортное исследование.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении № 2 ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 г. Краснодара в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. За исследуемый период времени открытая операция на сердце была выполнена 1503 пациентам, у 158 из которых была выявлена ПОФП (основная группа А). Синусовый ритм зафиксирован у 1243 пациентов, в связи с чем при помощи генератора случайных чисел была сформирована идентичная по количеству человек с основной группой группа сравнения (группа Б), которая составила 160 лиц. Данные о клинических и биохимических параметрах, частоте возникновения ПОФП и ее клиническом течении были получены из нашей госпитальной базы данных и оценены ретроспективно. Диагноз ФП основывался на критериях, предложенных в Руководстве АНА/АСС/НRS 2019 по мерцательной аритмии [4]. ФП определяли как манифестацию ФП по данным электрокардиографии (ЭКГ) в течение минимальной продолжительности времени 30 секунд.

Критерии исключения: 1) пароксизмальная или хроническая ФП в анамнезе; 2) имплантированные кардиологические устройства; 3) электрофизиологическая абляция в анамнезе. Все послеоперационные записи ЭКГ были проверены двумя независимыми исследователями.

Каждые шесть месяцев в течение двух лет после выписки из стационара проводили телефонные контакты с пациентами с целью выявления долгосрочных исходов. Оценивали летальность от всех причин; частоту развития острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, геморрагических осложнений и рецидивов ФП.

Программное обеспечение IBM SPSS Statistics 18.0 (StatSoft Inc, США) использовали для анализа данных. Описательные данные представлены в виде числа (в процентах), среднего \pm стандартное отклонение или медианы (диапазон), где это уместно. Переменные сравнивали с использованием критерия Стьюдента ($p < 0.05$ считали статистически значимым).

Результаты

Всего у 158 (10.5%) пациентов ФП развилась в раннем послеоперационном периоде, в среднем на третий послеоперационный день (диапазон – 1–6 дней). Демографические, клинические и хирургические характеристики пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Пациенты с ПОФП в сравнении с пациентами без ПОФП были старше, с большей вероятностью перенесли операцию на клапанном аппарате сердца, чаще имели сопутствующую гиперлипидемию, избыточную массу тела, среди них преобладали лица мужского пола.

Корреляция между ПОФП и переменными исхода в нашей исследуемой популяции представлена в табл. 2. Выявлена

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Группа А, n = 158	Группа Б, n = 160	p
Мужской пол, n (%)	124 (78.5)	106 (66.3)	0.02
Возраст, лет (M \pm SD)	65.0 \pm 8.2	61.7 \pm 8.6	< 0.001
Индекс массы тела, кг/м ²	26.1 (24.0; 27.8)	25.8 (23.7; 27.7)	0.011
<i>Тип операции</i>			
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	68 (43)	98 (61.3)	0.001
Операция по замене внутрисердечного клапана, n (%)	77 (48.7)	50 (31.2)	0.001
Сочетание аортокоронарного шунтирования и протезирования клапана, n (%)	13 (8.2)	12 (7.5)	0.82
<i>Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний</i>			
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (12)	16 (10)	0.57
Артериальная гипертензия, n (%)	113 (71.5)	102 (64.6)	0.18
Хроническая сердечная недостаточность класса II–IV по NYHA, n (%)	145 (91.8)	148 (92.5)	0.82
Инсульт, n (%)	19 (12)	17 (10.6)	0.69
Периферический атеросклероз, n (%)	77 (48.7)	67 (41.9)	0.22
<i>Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний</i>			
Хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, n (%)	39 (24.7)	32 (20)	0.31
Гиперхолестеринемия, n (%)	124 (78.5)	98 (61.3)	< 0.001
Курение в настоящее время, n (%)	61 (38.6)	54 (33.8)	0.37
Сахарный диабет, n (%)	63 (39.9)	59 (36.9)	0.58

Таблица 2

Долгосрочные исходы в сравниваемых группах

Показатели	Группа А, n = 158	Группа Б, n = 160	p
Летальность от всех причин, n (%)	5 (3.2)	6 (3.8)	0.77
Острый инфаркт миокарда, n (%)	3 (1.9)	5 (3.1)	0.49
Острый ишемический инсульт, n (%)	15 (9.4)	2 (3.3)	0.02
Большие кровотечения, n (%)*	18 (11.4)	14 (8.8)	0.44
Рецидивы ФП, n (%)	39 (24.6)	5 (3.1)	< 0.001

* Кровотечения, которые привели к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности; потребовали проведения хирургического или ангиографического вмешательства и сопровождались двумя из трех признаков: 1) снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст.; 2) снижением гематокрита менее 20%; 3) потерей не менее трех доз крови, приведшей к таким необратимым состояниям, как ИМ, ОНМК, слепота, гемоторакс.

значимая связь между ПОФП и долгосрочным риском тромбозомболических осложнений (ишемическим инсультом), но не с острым инфарктом миокарда, летальным исходом или большим кровотечением. Кроме того, в группе пациентов с ПОФП значительно чаще в послеоперационном периоде наблюдались рецидивы ФП.

Обсуждение

Недавно G. Filardo и соавт. сообщили, что примерно 800 тыс. человек во всем мире ежегодно подвергаются аортокоронарному шунтированию (АКШ), а частота ПОФП превышает 33% [5], что значительно выше, чем в нашем иссле-

довании (10,5%). Разумным объяснением этого могло бы быть то, что часть операций (15% во всей когорте), включенных в наше исследование, были выполнены без искусственного кровообращения. Метаанализ с участием 16 261 участника показал, что по сравнению с АКШ на искусственном кровообращении АКШ без искусственного кровообращения приводило к более низкой частоте ПОФП (отношение шансов (ОШ) 0,87; $p=0,01$) [6]. Исследования показали, что системное воспаление, вызванное искусственным кровообращением, потенциально может изменить предсердную проводимость, потенцируя множественные волны ре-энтри, а затем способствовать развитию ПОФП [7].

Предыдущие исследования показали, что как ФП, не обусловленная операцией, так и ПОФП связаны с повышенным долгосрочным риском сердечной недостаточности по сравнению с пациентами без ФП или ПОФП [8]. Распространенность ФП у больных с сердечной недостаточностью превышает 50% независимо от фракции выброса, но разделить причину и следствие сложно. Однако, несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений, ФП все еще может вызывать сердечную недостаточность, предположительно частично из-за нерегулярного ритма и недостаточного вклада предсердий в диастолическое наполнение (так называемая кардиомиопатия, индуцированная ФП), или усугублять уже существующую сердечную недостаточность [9]. Было даже высказано предположение, что ФП и сердечная недостаточность являются двумя разными проявлениями одной и той же основной патологии [10].

По нашим данным, ПОФП связана с повышенным долгосрочным риском тромбозомболических осложнений – ишемических инсультов и рецидивов ФП, что подтверждается другими исследованиями [7, 8], но не с летальностью. M. Sigurdsson и соавт. показали, что ПОФП продолжительностью два дня и более имеет двукратное увеличение смертности по сравнению с отсутствием ПОФП, тогда как смертность не различается между пациентами с ПОФП с более короткой продолжительностью и без ПОФП [7]. Необходимы дополнительные исследования по изучению долгосрочных осложнений в зависимости от типа клинических проявлений ПОФП (перешедшая в постоянную форму, рецидивирующая пароксизмальная или же без рецидивов после выписки из стационара).

Пожилый возраст стал общепризнанным фактором риска развития ФП как в общей, так и в кардиохирургической популяции [11]. Дегенерация миокарда предсердий с возрастом может привести к потере поперечной электрической связи между мышечными волокнами, замедлению электрической проводимости синоатриальных и атриовентрикулярных узлов и предсердий, тем самым обеспечивая анатомический или электрофизиологический субстрат для аритмогенеза [12].

Кроме того, в предшествующих исследованиях сообщалось, что ранее существовавшие состояния, такие как мужской пол и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, связаны с ПОФП [13]. Однако это довольно общие факторы риска сердечных осложнений, и их трудно применять в клинической практике для прогнозирования ПОФП.

Заключение

Выявлена значительная связь между ПОФП и долгосрочным риском тромбозомболических осложнений (ишемическим инсультом), но не с острым инфарктом миокарда, летальным исходом или большим кровотечением. Кроме того, в группе

пациентов с ПОФП значительно чаще в послеоперационном периоде наблюдались рецидивы ФП.

В будущем необходимо проанализировать все факторы риска с целью поисков предикторов ПОФП и разработать методы профилактики данного нарушения ритма с учетом неблагоприятного прогноза у пациентов с такой патологией.

Литература

1. Taha A. et al. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and long-term outcome: a population-based nationwide study from the SWEDEHEART registry // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – V. 10. – № 1. – P. e017966.
2. Butt J.H. et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation // *JAMA Cardiol.* – 2018. – V. 3. – P. 417–424.
3. Sigurdsson M.I. et al. Duration of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery is associated with worsened long-term survival // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – V. 102. – P. 2018–2026.
4. January C.T. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – V. 74. – № 1. – P. 104–132.
5. Filardo G. et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery // *Heart.* – 2018. – V. 104. – № 12. – P. 985–992.
6. Dieberg G. et al. On- vs. off-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol.* – 2016. – V. 223. – P. 201–211.
7. Sigurdsson M.I. et al. Duration of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery is associated with worsened long-term survival // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – V. 102. – P. 2018–2026.
8. Thorén E. et al. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – V. 109. – P. 1232–1242.
9. Huizar J.F. et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – V. 73. – P. 2328–2344.
10. Carlisle M.A. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury // *JACC Heart Fail.* – 2019. – V. 7. – P. 447–456.
11. January C.T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – V. 64. – № 21. – P. e1–e76.
12. Koshy A.N. et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke in patients undergoing liver transplantation // *Stroke.* – 2021. – V. 52. – № 1. – P. 111–120.
13. Zhang W. et al. A clinical prediction model for postcardiac surgery atrial fibrillation in an Asian population // *Anesth Analg.* – 2016. – V. 123. – № 2. – P. 283–289.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

С.С. Мурашко^{1,2*}, И.Н. Пасечник², С.А. Бернс³

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

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

PREDICTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN NON-CARDIAC SURGERY

S.S. Murashko^{1,2*}, I.N. Pasechnik², S.A. Berns³

¹ United Hospital with Out-Patient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

*E-mail: murashkos@mail.ru

Аннотация

Риск развития фатальных исходов у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) определяет важность своевременной стратификации вероятности возникновения данных осложнений. **Цели исследования** – оценка эффективности прогностических моделей (ПМ) с клиническими предикторами ТЭО; разработка комбинированных (использующих клинические предикторы и лабораторные показатели гемостаза в периоперационном периоде) ПМ для определения вероятности развития ТЭО. **Материалы и методы.** В исследование было включено 174 пациента (средний возраст – 62.74 ± 12.1 года, мужчин 72.4%), которым были выполнены различные некардиальные хирургические вмешательства. Большинство (89.7%) имели одно или несколько сопутствующих заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания – 69.5%, сахарный диабет – 28.4%, онкологические заболевания – 32.2%. Оцениваемые конечные точки исследования – ТЭО. Оценку риска послеоперационных осложнений проводили с использованием широко принятых и рекомендованных в настоящее время прогностических шкал и индексов, а также независимых прогностических факторов; мониторинг гемостаза – на основании определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и интегрального теста тромбодинамики (ТД) за сутки до операции, далее – в первые сутки, на третьи-четвертые сутки, на пятые – седьмые сутки послеоперационного этапа. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или Колмогорова – Смирнова. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Точность разработанных ПМ оценивали с помощью ROC-анализа с 95%-ным доверительным интервалом. Качество полученной ПМ определяли по интервалу AUC. **Результаты.** ТЭО развились у 5 (2.9%) пациентов в течение первых пяти-шести суток после операции. По шкале хирургического риска большинство пациентов (79.9%) имели промежуточный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. С учетом высокого процента полиморбидных пациентов среди исследуемых была рассчитана 10-летняя выживаемость по шкале коморбидности Charlson: у 32.2% пациентов прогнозировалась выживаемость 21%. Согласно оценке физического статуса исследуемых пациентов, рассчитанной по шкале функционального состояния ASA (American Society of Anaesthetists), 94% пациентов были отнесены к группам лиц с умеренной или стабильной выраженной патологией, без потери трудоспособности. По шкале Caprini 96.6% пациентов были определены в группу высокого и очень высокого риска ТЭО. При определении риска развития геморрагических осложнений по рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов 92% пациентов были отнесены в группу высокого риска. ROC-анализ показал, что прогностическая значимость независимых факторов риска ТЭО и общепризнанных шкал риска в исследуемой выборке на предоперационном этапе оказалась невысокой, с недостаточной специфичностью и чувствительностью. Прогностическая ценность общепринятой шкалы риска ТЭО Caprini оказалась низкой и статистически недостоверной. Характеристикам моделей среднего или хорошего качества в предсказании ТЭО отвечали наличие или отсутствие онкологического заболевания, шкала коморбидности, продолжительность оперативного вмешательства. Динамика АЧТВ была статистически достоверной только после первых послеоперационных суток и отражала эффективность проводимой профилактической антикоагулянтной терапии. Среди параметров теста ТД наибольшую корреляционную связь с риском развития ТЭО имели скорость роста сгустка, стационарная скорость до операции и плотность сгустка в первые сутки после операции. С использованием данных параметров были разработаны комбинированные ПМ для определения вероятности развития ТЭО.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, прогнозирование, некардиальная хирургия.

Abstract

Risk of fatal outcomes in patients with thromboembolic complications (TEC) specifies the importance of timely stratification of these complications. **Purpose.** To assess the effectiveness of predictive models (PM) with TEC clinical predictors. To develop combined PM for determining the risk of TEC development using clinical predictors and laboratory hemostasis findings in the perioperative period. **Materials and method.** 174 patients (average age 62.74 ± 12.1 , 72.4% males) who had various non-cardiac surgeries

were included in the trial. The majority of them (89.7%) had one or more comorbidities: cardiovascular disease - 69.5%, diabetes mellitus - 28.4%, cancer - 32.2%. Study end points - thromboembolic complications (TEC). The risk of postoperative complications was assessed using widely accepted and currently recommended prognostic scales and indices, as well as independent prognostic factors. Hemostasis monitoring - activated partial thromboplastin time (aPTT) and integral thrombodynamic test were done on day 1 before surgery, than after surgery - on day 1, on days 3-4 and days 5-7. Statistical analysis was done with StatTech v. 2.8.4 (Stattech LLC, Russia). Quantitative indicators were assessed for compliance with normal distribution using Shapiro-Wilk test or Kolmogorov-Smirnov test. The logistic regression helped to construct a predictive model on the probability of certain outcome. The accuracy of the developed predictive models (PM) was assessed using ROC analysis with 95% CI. The quality of the developed PM was assessed with AUC interval. **Results.** TEC developed in 5 patients (2.9%) during the first 5-6 days after surgery. The incidence rate of surgical risks indicated that the majority of patients (79.9%) had an intermediate risk of developing cardiovascular complications. As far as in the studied group there was a high percentage of polymorbid patients, a 10-year survival rate was calculated with Charlson comorbidity scale - in 32.2% of patients a predicted survival rate was 21%. For assessing the physical state of the studied patients, ASA (American Society of Anaesthetists) functional state scale was used - 94% of patients were assigned to the group of persons with moderate or stable serious pathology, without disability status. The Caprini scale assigned 96.6% of patients to the group of high and very high risk for TEC. When assessing the risk of hemorrhagic complications by the recommendations of Federation of Anesthesiologists and Resuscitators, 92% of patients were classified as a high-risk group. The ROC analysis demonstrated that prognostic significance of independent TEC risk factors and generally accepted risk scales in the study sample at the preoperative stage was low with insufficient specificity and sensitivity. The predictive value of generally accepted Caprini TEC risk scale was low and statistically unreliable. Models of medium or good quality TEC predictors were: cancer presence or absence, comorbidity scale and duration of surgical intervention. aPTT dynamics was statistically significant only after the 1st postoperative day and reflected the effectiveness of ongoing prophylactic anticoagulant therapy. Among thrombodynamic parameters, clot growth rate, steady-state rate before surgery and clot density on day 1 after surgery demonstrated the highest correlation with TEC risk. The researchers have developed the combined PM with these parameters for predicting the risk of TEC formation.

Key words: thromboembolic complications, prediction, non-cardiac surgery.

Ссылка для цитирования: Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Прогнозирование тромбоземболических осложнений в некардиальной хирургии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 8-12.

Введение

Оценка риска развития периоперационных осложнений при некардиохирургических вмешательствах является важнейшей задачей клинициста, так как своевременное проведение профилактических мер может существенно снизить послеоперационную заболеваемость и смертность. В списке серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiac events - MACE) после операций принято рассматривать госпитальную сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и ишемический инсульт. MACE встречаются в 1.4-3.9% случаев после некардиальных операций [1, 2]. Следует отметить, что послеоперационные сердечно-сосудистые события, не отнесенные к числу серьезных, по существу вносят важный вклад в развитие MACE. Кровотечения и тромбозы являются ведущими звеньями в развитии MACE. Оценка тенденций динамики тромбоземболических осложнений (ТЭО) в некардиальной хирургии (НКХ) в период с 2005 по 2013 г. по стационарным базам данных США свидетельствует о некотором росте частоты периоперационных ТЭО (135 случаев на 100 тыс. операций) вследствие увеличения случаев нефатальных и снижения частоты фатальных ТЭО (13 случаев на 100 тыс. операций) из-за уменьшения случаев периоперационной тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности профилактики ТЭО, опубликованных с 1993 по 2018 г. в MEDLINE, Embase, PubMed и Web of Science, показал, что смертность в группе пациентов, получающих профилактику ТЭО, и контрольной группе статистически не отличалась. Значимые различия были выявлены только в отношении более частого развития ТЭЛА и менее тяжелых кровотечений в контрольной группе [4].

Действующие клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов не позволяют оценить индивидуальные риски развития периоперационных осложнений с учетом мультиморбидности пациентов, лекарственного взаимодействия принимаемых ими лекарственных препаратов и других индивидуальных факторов, определить оптимальный персонализированный подход к ведению пациента [5].

Наряду с оценкой клинических факторов, предрасполагающих к развитию ТЭО или кровотечений, врачу важно иметь возможность мониторинга и оценки лабораторных показателей, отражающих состояние гемостаза данного пациента. Используемые в настоящее время в клинической практике лабораторные тесты свертывающей системы крови можно разделить на две группы - локальные (рутинные, специфические) и глобальные (интегральные, общие). Локальные тесты, к которым относятся активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение и другие, отражают работу отдельных звеньев каскада свертывающей системы. Анализ результатов многочисленных исследований показал, что предоперационное рутинное исследование коагуляции нецелесообразно [6]. Интегральные тесты, к которым на сегодняшний день относят тест генерации тромбина, тромбоэластографию и тест тромбодинамики (ТД), отражают интегральную картину изменений в свертывающей системе крови и предлагаются для периоперационного мониторинга.

Цель исследования - совершенствование прогнозирования риска ТЭО в НКХ с использованием глобального (ТД) и локальных (АЧТВ) тестов гемостаза.

Материалы и методы

В исследование включено 174 пациента, средний возраст – 62.74 ± 12.1 года, 126 (72.4%) мужчин, 48 (27.6%) женщин. Одно или несколько сопутствующих заболеваний имели 156 пациентов: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 121 (69.5%), сахарный диабет – 21 (28.4%), онкологические заболевания – 56 (32.2%) пациентов. Поверхностные хирургические вмешательства были выполнены 5 (3%) пациентам, полостные операции – 31 (18%), операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе, желчных протоках, резекция кишечника – 4 (2%), малые урологические операции – 14 (8%), обширные урологические операции – 60 (34%), цистэктомия, нефруретерэктомия – 12 (7%), реконструктивные операции на позвоночнике – 10 (6%), обширные ортопедические операции – 38 (22%). У 158 (91%) пациентов продолжительность операции составила менее 4 часов, у 16 (9%) – более 4 часов.

Базисная антитромботическая терапия (АТТ) до операции была проведена 47 (27.0%) пациентам, из них 18 пациентам – антиагрегантная монотерапия, четверым – двойная антиагрегантная терапия, 21 пациенту – антикоагулянтная терапия, четверым – комбинированная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия. В периоперационном периоде терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с целью профилактики ТЭО и мост-терапии у пациентов с высоким риском ТЭО была проведена 114 (65.5%) пациентам.

Оцениваемые конечные точки исследования – ТЭО. К ТЭО относили тромбозы глубоких вен (ТГВ) и/или ТЭЛА, диагностика которых осуществлялась на основании жалоб, анамнеза, физикального осмотра, результатов инструментальных и лабораторных исследований. ТЭО развились у 5 (2.9%) пациентов в течение первых пяти-шести суток после операции. В четырех случаях диагностирован ТГВ, в одном случае – ТЭЛА на фоне ТГВ.

Мониторинг гемостаза проводили на основании определения специфического показателя АЧТВ и интегрального теста ТД в первые сутки до операции, далее в первые сутки, на третьи-четвертые сутки, пятые – седьмые сутки послеоперационного этапа.

Тест АЧТВ проводили на коагулологическом анализаторе STA Compact Max. АЧТВ – показатель, отражающий время, за которое образуется сгусток крови после активации реагента (референсные значения – 21.1–36.5 с).

Для проведения теста ТД использовали диагностическую лабораторную систему «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Россия). Тест ТД позволял получать пространственно-временную регистрацию картины процесса роста фибринового сгустка на специальной вставке с локально нанесенным на нее активатором свертывания, тромбопластином. Параметры, которые оценивали при проведении теста ТД: задержка роста сгустка, Tlag (референсные значения 0.6–1.5 мин); скорость роста сгустка, V (20.0–29.9 мкм/мин); время появления спонтанных сгустков, Tsp (отсутствуют, мин); начальная скорость роста сгустка, Vi (38.0–56.0 мкм/мин); стационарная скорость роста сгустка, Vst (20.0–29.9 мкм/мин); размер сгустка, CS (800–1200 мкм); плотность сгустка, D (15000–32000 усл. ед.).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых

более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Построение прогностической модели (ПМ) вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Точность разработанных ПМ оценивали с помощью ROC-анализа с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Качество полученной ПМ определяли по интервалу AUC.

Результаты и обсуждение

Согласно литературным данным, в хирургических отделениях более половины пациентов имеют два и более сопутствующих заболевания [7], причем с возрастом доля полиморбидных пациентов возрастает. Анализ послеоперационных осложнений у полиморбидных пациентов показал, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, тромбозами в анамнезе, раком чаще возникают послеоперационные ТЭО [8]. В нашем исследовании более половины пациентов были пожилого и старческого возраста, доля полиморбидных пациентов составила 90%, причем около 70% страдали ССЗ и более 30% имели онкологические заболевания.

С учетом клинико-анамнестических особенностей выборки мы провели оценку риска послеоперационных осложнений с использованием широко принятых и рекомендованных в настоящее время прогностических шкал и индексов, а также независимых прогностических факторов.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале хирургического риска, согласно которой большинство пациентов (79.9%) имели промежуточный риск. С учетом большой доли полиморбидных пациентов среди исследуемых была рассчитана десятилетняя выживаемость по шкале коморбидности Charlson – у 32.2% пациентов прогнозировалась выживаемость 21%. Согласно оценке физического статуса исследуемых пациентов, рассчитанной по шкале функционального состояния ASA (American Society of Anaesthetists), 94% пациентов были отнесены к группам лиц с умеренной или стабильной выраженной патологией, без потери трудоспособности. Шкала Caprini определила 96.6% пациентов в группу высокого и очень высокого риска ТЭО. При определении риска развития геморрагических осложнений по рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов 92% пациентов были отнесены в группу высокого риска.

Нами был проведен ROC-анализ: прогностическая значимость независимых факторов риска ТЭО и общепринятых шкал риска в исследуемой выборке на предоперационном этапе оказалась невысокой, с недостаточной специфичностью и чувствительностью. Прогностическая ценность общепринятой шкалы риска ТЭО Caprini оказалась низкой и статистически недостоверной. Систематический обзор точности прогнозирования ТЭО у хирургических пациентов с использованием шкал Caprini, Padua, IMPROVE, Ceneva в 54 исследованиях показал широкий разброс AUC – от < 0.7 до > 0.8 , с варьированием чувствительности от 12 до 100% и специфичности в пределах 7.2–100% [5]. Наличие или отсутствие онкологического заболевания, индекс коморбидности, продолжительность оперативного вмешательства являлись характеристиками моделей среднего или хорошего качества в прогнозировании ТЭО (табл. 1).

Таблица 1

Прогностическая значимость клинических моделей

Прогностическая модель	ROC-кривая
Вероятность ТЭО – шкала Caprini AUC 0.563 ± 0.135 p=0.562 Чувствительность – 40,0% Специфичность – 70,4%	
Вероятность ТЭО – шкала Charlson AUC 0.749 ± 0.128 p=0.053 Чувствительность – 100,0% Специфичность – 45,0%	
Риск ТЭО – онкопатология AUC 0.743 ± 0.129 p=0.023 Чувствительность – 80% Специфичность – 68,6%	
Риск ТЭО – продолжительность оперативного вмешательства AUC 0.672 ± 0.135 p=0.161 Чувствительность – 60,0% Специфичность – 70,4%	

По результатам анализа не получено статистически значимой корреляции и удовлетворительной предсказательной ценности шкалы хирургического риска, ASA, шкалы геморрагического риска, факторов ССЗ в анамнезе, сахарного диабета, получаемой АТТ до операции.

С целью оценки роли мониторинга гемостаза в прогнозировании ТЭО при НКХ мы провели исследование показателей АЧТВ и теста ТД в динамике за первые сутки до операции, далее на первые, третьи-четвертые и пятые – седьмые сутки после операции.

Анализ многочисленных исследований свидетельствует, что проведение рутинных тестов коагуляции в предоперационном периоде не имеет прогностического значения [6]. В нашем исследовании динамика АЧТВ была статистически достоверной только после первых послеоперационных суток и отражала эффективность проводимой профилактической антикоагулянтной терапии. Изучение роли интегральных тестов свертывающей системы крови в прогнозировании ТЭО и контроле эффективности антикоагулянтной терапии как в терапевтической, так и в хирургической практике находит широкое отражение в проводимых в последнее десятилетие научных исследованиях [9–11]. В нашем исследовании динамика значений теста ТД была достоверной с первых суток до операции и отражала все физиологические изменения в системе гемостаза в периоперационном периоде (рис. 1).

Увеличение значений V, Vi, Vst, CS к первым суткам после операции свидетельствовало о гиперкоагуляционных процессах на фоне операционного стресса, сосудистой травмы, иммобилизации пациента. Активация противосвертывающей системы организма и проводимая профилактическая терапия НМГ возвращали систему гемостаза к равновесному состоянию, что отражалось на кривой ТД снижением значений V, Vi, Vst, CS до среднестатистических. Плотность сгустка D увеличивалась до третьих-четвертых суток после операции, далее снижалась до средних стандартных величин, что соответствовало

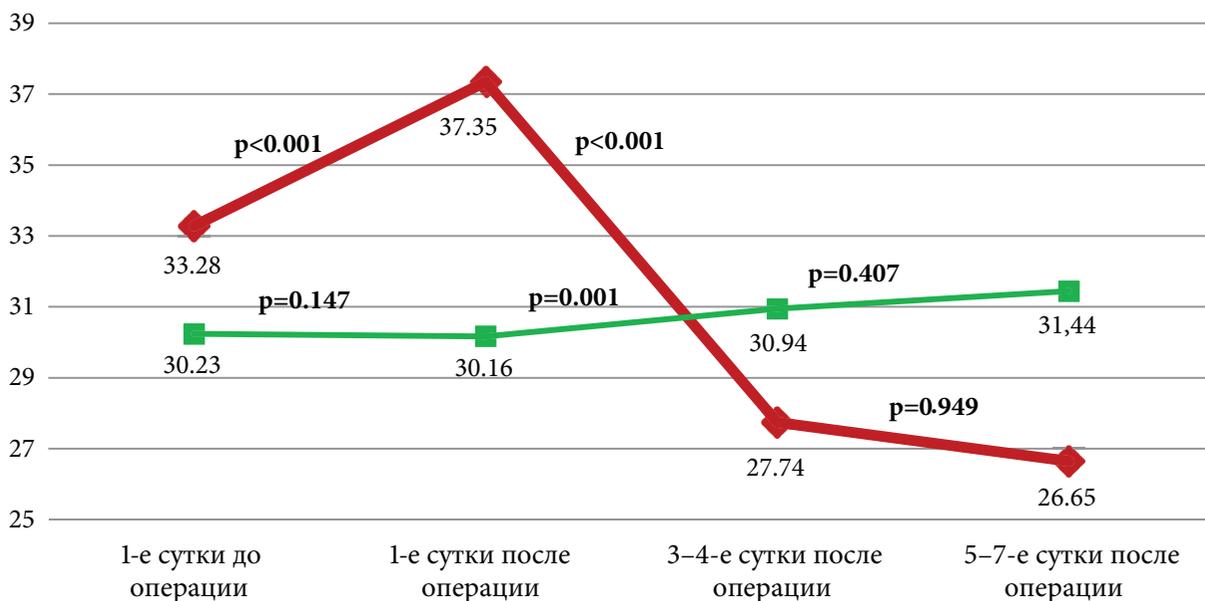


Рис. 1. Периоперационная динамика значений теста тромбодинамики

Таблица 2

Прогностическая значимость клинических моделей

Прогностическая модель	ROC-кривая
Риск ТЭО – онкопатология + V0 + Vst0 AUC 0,925 ± 0,082 p = 0,001 Чувствительность – 100,0% Специфичность – 73,4%	
Вероятность ТЭО – шкала Charlson + V0 + Vst0 AUC 0,941 ± 0,074 p < 0,001 Чувствительность – 100,0% Специфичность – 81,1%	
Вероятность ТЭО – шкала Charlson, продолжительность операции + V0 + Vst0 AUC 0,953 ± 0,067 p < 0,001 Чувствительность – 100,0% Специфичность – 85,2%	
Риск ТЭО – шкала Charlson, продолжительность операции + V0 + Vst0 + D1 AUC 0,964 ± 0,059 p < 0,001 Чувствительность – 100,0% Специфичность – 83,4%	

концентрации фибриногена. Среди параметров теста ТД наибольшую корреляционную связь с риском развития ТЭО имели скорость роста сгустка и стационарная скорость до операции (V0 и Vst0) и плотность сгустка в первые сутки после операции (D1). С использованием данных параметров были разработаны комбинированные ПМ для определения вероятности развития ТЭО (табл. 2).

Заключение

Выявлены клинические критерии – индекс коморбидности Charlson, наличие онкологической патологии и длительность оперативного вмешательства, имеющие наиболее значимое прогностическое влияние на риск развития ТЭО. Проведен анализ роли динамического мониторинга локальных и интегральных лабораторных тестов гемостаза на примере АЧТВ и теста ТД. Добавление к клиническим моделям параметров ТД, отражающих динамические индивидуальные изменения гемостаза в периоперационном периоде, позволило совершенствовать имеющиеся прогностические модели до отличного качества с высокой чувствительностью и специфичностью.

Литература

1. Devereaux P.J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of

the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk // *CMAJ*. – 2005. – V. 173. – № 6. – P. 627–634.

- Smilowitz N.R. et al. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review // *JAMA*. – 2020. – V. 324. – № 3. – P. 279–290.
- Smilowitz N.R. et al. Trends in perioperative venous thromboembolism associated with major noncardiac surgery // *TH open*. – 2017. – V. 1. – № 02. – P. e82–e91.
- Klemen N.D. et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis // *Lancet Haematol*. – 2020. – V. 7. – № 8. – P. e583–e593.
- Pandor A. et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review // *BMJ open*. – 2021. – V. 11. – № 7. – P. e045672.
- Lawson J.W. et al. Surgery and hemostasis // *Curr Opin Hematol*. – 2015. – V. 22. – № 5. – P. 420–427.
- Заболотских И.Б. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца // *Анестезиология и реаниматология*. – 2013. – Т. 6. – С. 67–78. [Zabolotskikh I.B. et al. Perioperative management of patients with underlying ischemic heart disease // *Anaesthesiology and Reanimatology*. – 2013. – V. 6. – P. 67–78. In Russian].
- Pirkle S. et al. Comparing bleeding and thrombotic rates in spine surgery: an analysis of 119 888 patients // *Global Spine J*. – 2021. – V. 11. – № 2. – P. 161–166.
- Липец Е.Н. и др. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза // *Онкогематология*. – 2015. – № 10 (3). – С. 73–91. [Lipets E.N. et al. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment // *Oncogematology*. – 2015. – № 10 (3) – P. 73–91. In Russian].
- Бернс С.А. и др. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 12–20. [Berns S.A. et al. Thrombodynamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. – 2020. – V. 9. – № 4. – P. 12–20. In Russian].
- Суворин П.А. и др. Сравнение показателей тромбодинамики и частоты венозных тромбозных осложнений у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Ретроспективное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2021. – № 1. – С. 134–142. [P.A. Suvorin et al. Correlation between thrombodynamics test levels and the incidence of venous thromboembolic complications in prostate cancer patients undergone radical prostatectomy. Retrospective study // *Annals of Critical Care*. – 2021. – № 1. – P. 134–142. In Russian].

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕРИКАПСУЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ГРУППЫ НЕРВОВ НА УРОВЕНЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И АКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

С.В. Крылов^{1,2*}, И.Н. Пасечник², А.К. Орлецкий¹, А.А. Шумский¹, Г. Дгебуадзе¹, А.Д. Герасенкова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

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

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PERICAPSULAR BLOCKADE OF A GROUP OF NERVES IN PAIN SYNDROME AND ACTIVITY OF PATIENTS AFTER HIP ARTHROPLASTY

S.V. Krylov^{1,2*}, I.N. Pasechnik², A.K. Orletskiy¹, A.A. Shumskiy¹, G. Dgebuadze¹, A.D. Gerasenkova¹

¹ Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: doc087@inbox.ru

Аннотация

Перикапсулярная блокада группы нервов (ПБГН) – относительно новый вид регионарной анальгезии. Данная блокада не является классической блокадой отдельного нерва, а представляет собой разновидность фасциально-футлярной методики анальгезии, основным механизмом которой является блокада мелких нервов, участвующих в иннервации тазобедренного сустава. **Цель** – оценка эффективности использования ПБГН в послеоперационном периоде после эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТС). **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое рандомизированное исследование 70 пациентов, которым выполняли первичное ЭТС с формированием двух клинических групп: первая – 36 пациентов, которым проводили ПБГН, вторая (контрольная) – 34 пациента, которым блокаду не проводили. Все пациенты получали мультимодальную схему послеоперационного обезболивания. В работе оценивали уровень боли в покое и при движении через 6–12–24–48 часов после операции с использованием визуально-аналоговой шкалы, регистрировали количество назначаемых наркотических анальгетиков и уровень мобильности пациентов по пройденному расстоянию. **Результаты.** Уровень боли в покое и при движении в первые 12 часов был достоверно ниже у пациентов первой группы в сравнении с больными второй группы. На вторые сутки значимых различий в уровне боли отмечено не было. Кроме этого, в группе пациентов с ПБГН отмечено меньшее количество потребляемых опиоидных анальгетиков. Что касается уровня мобильности, то пациенты первой группы в первые 12 часов проходили большее расстояние в пределах палаты, чем пациенты второй группы. **Заключение.** Применение ПБГН у пациентов после ЭТС сопровождается меньшей выраженностью болевого синдрома и повышением мобильности в первые 12 часов после операции в сравнении со стандартной схемой обезболивания. Потребность в дополнительном назначении наркотических анальгетиков была меньше у пациентов с регионарной анальгезией, что свидетельствует об опиоидсберегающем эффекте представленной методики. Использование ПБГН перспективно для совершенствования программы ускоренного восстановления у пациентов при ЭТС.

Ключевые слова: регионарная анестезия, блокада периферических нервов, перикапсулярная блокада группы нервов, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Abstract

Pericapsular blockade of a group of nerves (PBGN) is a relatively new type of regional analgesia. This blockade is not a classic blockade of a single nerve, but is a kind of fascial-case analgesia technique, the main mechanism of which is the blockade of small nerves involved in the innervation of the hip joint. **Purpose.** To assess PBGN effectiveness in the postoperative period after hip arthroplasty. **Materials and methods.** A single-center, randomized trial with 70 patients who had primary hip arthroplasty (PHA) was conducted. Patients were divided into two clinical groups: Group 1 (n = 36) patients who were prescribed PBGN; Group 2 (n = 34) patients who did not have PBGN (control group). All patients had multimodal postoperative analgesia support. Researchers registered the level of pain at rest and at movements in 6–12–24–48 hours after surgery using visual analogue scale (VAS), amount of prescribed narcotic analgesics and patient's mobility by the traveled distance. **Results.** The level of pain at rest and at movements in the first 12 hours was significantly lower in patients from Group 1 than from Group 2. On day 2, there were no significant differences in the level of pain in both groups. Patients from Group 1 needed less opioid analgesics as well. Also, patients from Group 1 could walk longer distance than patients from Group 2. **Conclusions.** PBGN in patients after PHA promotes less pain and better mobility in the first 12 hours after surgery, if to compare to patients after conventional anesthesia support. Additional administration of narcotic analgesics was less in patients with regional analgesia which indicates the opioid-

sparing effect of the described technique. PBGN is a promising technique for the program of better recovery in patients after hip arthroplasty.

Key words: regional anesthesia, blockade of peripheral nerves, pericapsular blockade of a group of nerves, hip arthroplasty.

Ссылка для цитирования: Крылов С.В., Пасечник И.Н., Орлецкий А.К., Шумский А.А., Дгебуадзе Г., Герасенкова А.Д. Оценка влияния перикапсулярной блокады группы нервов на уровень болевого синдрома и активность пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 13–17.

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС) является одной из наиболее распространенных и часто выполняемых операций в ортопедии суставов нижних конечностей, которая позволяет восстановить функциональное состояние и качество жизни пациентов [1]. Однако операции по эндопротезированию часто связаны с выраженным болевым синдромом в периоперационном периоде, который замедляет восстановление пациентов, увеличивает сроки пребывания в стационаре и повышает риски развития осложнений [2].

В литературе описаны различные варианты регионарной анестезии, которые могут быть использованы при ЭТС, в частности эпидуральная анальгезия, блокада поясничного сплетения, блокада подвздошной фасции, блокада бедренного и седалищного нервов [3–5]. Однако, несмотря на эффективность, представленные методы могут быть связаны с развитием осложнений, таких как эпидуральная гематома, ортостатический коллапс, падение пациента, длительная моторная блокада нижней конечности при селективной блокаде отдельных нервов [6–8].

Перикапсулярная блокада группы нервов (ПБГН) представляет собой разновидность фасциально-футлярной регионарной анестезии, впервые описанной Giron-Arango для блокады суставных ветвей бедренного, запирающего и добавочного запирающего нервов, которые участвуют в сенсорной иннервации передней капсулы бедра [9, 10]. Представленный метод позиционировался как эффективный способ анальгезии у пациентов с переломом шейки бедра в остром периоде травмы [11, 12]. Актуальность данного исследования обусловлена тем, что на сегодняшний день имеется ограниченное количество публикаций, в которых проанализировано влияние обсуждаемой методики при плановом ЭТС. Цель – оценка эффективности использования ПБГН в послеоперационном периоде после ЭТС.

Материалы и методы

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, были информированы о целях и задачах данной работы. Обязательным условием являлось наличие письменного согласия на участие. В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование было включено 70 пациентов, которым планировалось выполнить первичное ЭТС из бокового доступа. Для объективности и достоверности данных хирургические операции проводили различные хирурги, в то время как регионарную анестезию выполнял один анестезиолог. Критерии включения в исследование: согласие пациента на участие в исследовании, отсутствие противопоказаний к регионарной анестезии, способность к сотрудничеству на всех этапах исследования. Критерии исключения из исследования: отказ пациента, отказ от регионарной анестезии, наличие коагулопатии, хронический болевой синдром, когнитивные расстройства или иные формы энцефалопатии. Пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы методом конвертов на

две клинические группы: первая группа (n = 36) – пациенты, которым выполняли ПБГН; вторая (n = 34) – пациенты, которым регионарную анальгезию не выполняли.

Пациентам обеих групп назначали стандартную схему мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде, включающую назначение ацетаминофена (Парацетамол, Россия) 1 г три раза в день в комбинации с кеторолаком (Кеторолак, Россия) 30 мг три раза в день. При наличии выраженного болевого синдрома (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – 3 балла и более в покое и 4 балла при движении) назначали наркотические анальгетики – тримеперидин (Промедол, Россия) 2% – 1 мл.

Ведение пациентов в периоперационном периоде не отличалось в обеих группах. В операционной осуществлялся стандартный анестезиологический мониторинг, включающий регистрацию частоты сердечных сокращений, электрокардиографию, неинвазивное измерение артериального давления, насыщения крови кислородом, термометрию. После инфузии 500 мл кристаллоидного раствора выполняли спинальную анестезию на уровне L₃–L₄. Всем пациентам интратекально вводили 12.5 мг изобарического раствора бупивакаина. После окончания операции при отсутствии показаний для продолженного динамического наблюдения пациентов второй группы переводили в профильное отделение, пациентам первой группы выполняли ПБГН, после которой их также переводили в профильное отделение.

Для выполнения ПБГН был использован линейный ультразвуковой датчик с частотой 15 МГц, с возможностью расширения ультразвукового окна. В положении лежа на спине пациенту устанавливали датчик на уровень паховой складки для визуализации основных анатомических структур (рис. 1).

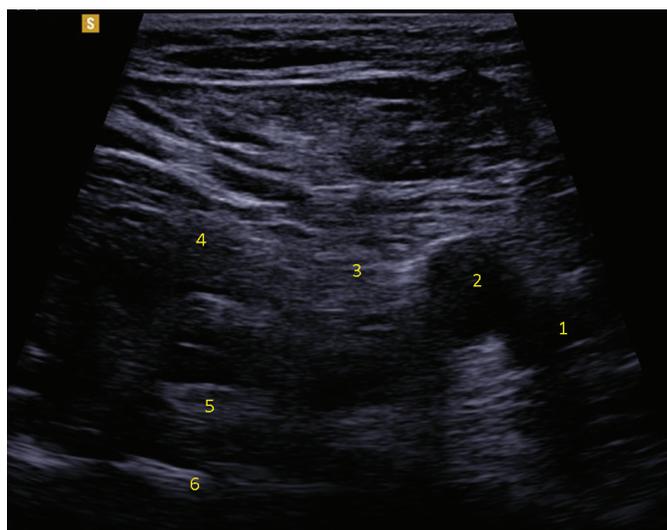


Рис. 1. Сосудисто-нервный пучок под паховой связкой: 1 – бедренная вена, 2 – бедренная артерия, 3 – бедренный нерв, 4 – подвздошно-поясничная мышца, 5 – сухожилие поясничной мышцы, 6 – подвздошно-лобковое возвышение

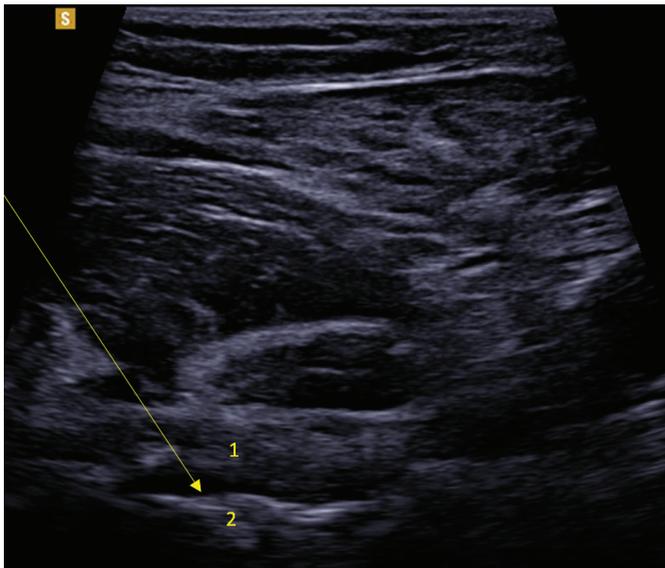


Рис. 2. Место введения местного анестетика при ПБГН: 1 – сухожилие поясничной мышцы, 2 – подвздошно-лобковое возвышение

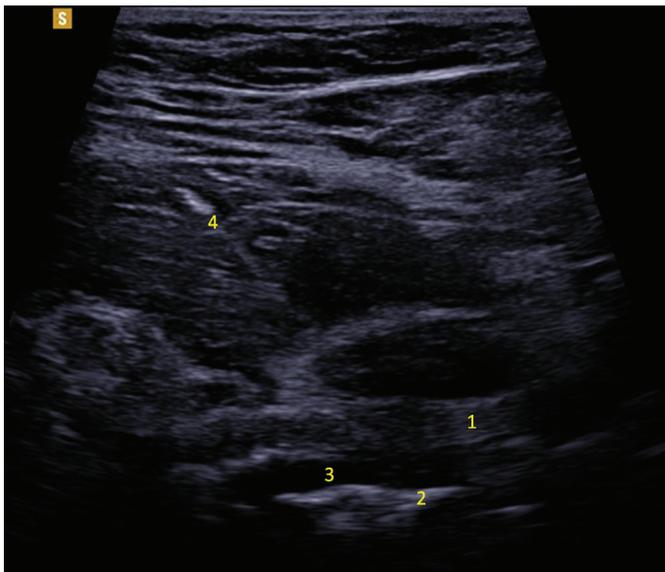


Рис. 3. УЗИ-картина после выполнения ПБГН: 1 – сухожилие поясничной мышцы, 2 – подвздошно-лобковое возвышение, 3 – местный анестетик, 4 – игла

После этого датчик смещали латерально и вверх в направлении к передней нижней подвздошной ости с целью верификации пространства для инъекции местного анестетика. Данное пространство образовано снизу подвздошно-поясничным возвышением, а сверху – сухожилием поясничной мышцы, которое на УЗИ представлено в виде гиперэхогенного округлого образования (рис. 2).

Иглу для проводниковой анестезии (150 мм) по методу «игла в плоскости ультразвукового луча» вводили в указанное пространство. После отрицательной аспирационной пробы осуществляли инъекцию местного анестетика. В нашей работе использовали ропивакаин (Рапинов, Россия) 0.5% – 20 мл. Иглу извлекали, накладывали асептическую повязку. УЗИ-картина после выполнения блокады представлена на рис. 3.

Таблица 1

Количественная оценка боли в послеоперационном периоде у обследованных пациентов

Время после операции, часы	Уровень боли по ВАШ, баллы	
	Первая группа	Вторая группа
	<i>В покое</i>	
6	1.2 ± 0.4*	3.6 ± 0.3
12	1.3 ± 0.3*	3.7 ± 0.5
24	2.1 ± 0.3	2.6 ± 0.4
48	2.5 ± 0.3	2.8 ± 0.6
	<i>При движении</i>	
6	1.3 ± 0.4*	3.8 ± 0.4
12	1.3 ± 0.5*	4.5 ± 0.5
24	2.4 ± 0.5	3.3 ± 0.3
48	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.5

* $p < 0.05$.

Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли (0 – нет боли; 10 – невыносимая боль).

Таблица 2

Количество и кратность назначения опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде

Оцениваемый параметр	Первая группа	Вторая группа
Тримеперидин, мг	25 ± 0.4*	57 ± 0.8
Кратность назначения, раз	1.2 ± 0.3*	2.8 ± 0.2

* $p < 0.05$.

В послеоперационном периоде оценивали уровень боли в покое и при движении через 6–12–24–46 часов после операции по ВАШ. Также регистрировали количество назначаемых наркотических анальгетиков и уровень мобильности пациентов по оценке пройденного ими расстояния в первые 48 часов наблюдения. В первые сутки после операции пациенты передвигались при помощи ходунков, со вторых суток – на костылях.

Нормальное распределение числовых переменных оценивали с использованием критерия нормальности Шапиро – Уилка. Различия между представленными группами анализировали с помощью t-критерия Стьюдента для непрерывных параметрических переменных, при необходимости использовали U-критерий Манна – Уитни. Категориальные переменные сравнивались с критерием χ^2 Пирсона. Значение $p < 0.05$ считали статистически значимым.

Результаты

Результаты полученных данных по уровню боли в покое и при движении представлены в табл. 1.

В результате оценки уровня статической и динамической боли отмечены достоверно более низкие показатели у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй группы через 6 и 12 часов после операции ($p < 0.05$). Через 24 и 48 часов статистически значимых различий в данных показателях не выявлено ($p > 0.05$).

Потребность пациентов в опиоидных анальгетиках в послеоперационном периоде продемонстрирована в табл. 2.

Количество и кратность назначения наркотических анальгетиков были ниже у пациентов, которым выполняли ПБГН,

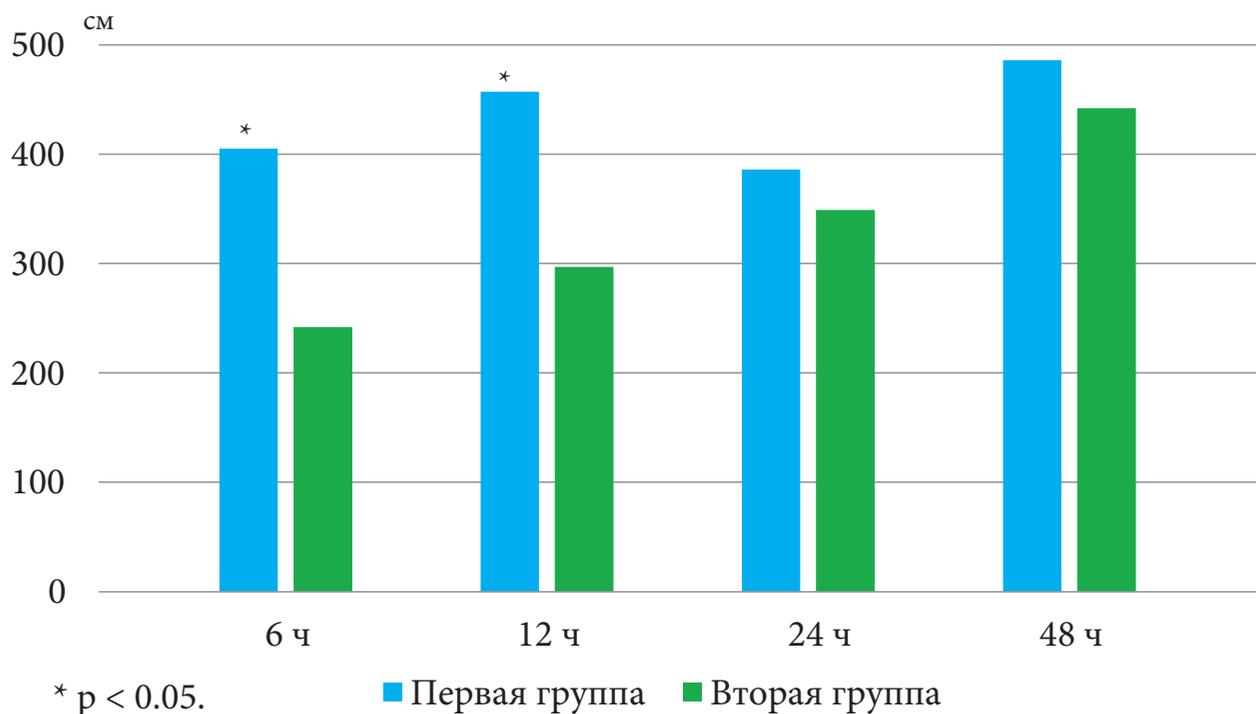


Рис. 4. Среднее расстояние, пройденное пациентами (в сантиметрах)

в сравнении с пациентами, которым регионарную анальгезию не проводили ($p < 0.05$).

Уровень активности пациентов, который оценивали по пройденному расстоянию в первые 48 часов исследования, отражен на рис. 4.

Расстояние, пройденное пациентами первой группы, было больше через 6 и 12 часов после операции. В другие временные интервалы наблюдения различий между группами отмечено не было.

Обсуждение

Перикапсулярная блокада группы нервов – это новый метод регионарной анестезии под ультразвуковым контролем для последующей блокады мелких ветвей бедренного нерва, запирающего нерва и добавочного запирающего нерва, участвующих в иннервации передней капсулы тазобедренного сустава (ТБС) [10, 13].

Ранее нами проведено исследование по оценке применения блокады подвздошной фасции при ЭТС и было продемонстрировано, что использование данного метода в схеме мультимодальной анальгезии позволяет снизить уровень болевого синдрома и способствует ранней активизации пациентов [14]. В то же время появление новых работ и данных о ПБГН поставило перед нами задачу оценить описанную новую методику регионарной анальгезии в хирургии ТБС.

В настоящее время известно, что ПБГН является эффективным способом периоперационной анальгезии при операциях на ТБС. Несмотря на то что в научных работах основной акцент делался на пациентах с переломом шейки бедренной кости, вероятно, что схожий обезболивающий эффект может быть достигнут и у пациентов при плановой замене ТБС. Однако данные

о применении ПБГН в ортопедии ТБС ограничиваются единичными сообщениями о случаях или серии случаев [15–19].

В представленном исследовании использование ПБГН способствовало улучшению качества послеоперационного обезболивания после ЭТС. Отмечены более низкие показатели боли в покое и при движении в первые 12 часов после операции, а также меньшее количество опиоидных анальгетиков, назначаемых пациентам, которым была выполнена регионарная блокада. Наши данные согласуются с ранее опубликованными научными работами. В исследовании Р. Kukreja и соавт. продемонстрированы более низкие показатели уровня боли у пациентов после ЭТС в ретроспективном анализе [16]. В работе К. Mysore и соавт. было отмечено, что ПБГН способствует снижению потребности в наркотических анальгетиках в первые сутки несмотря на то, что показатели уровня боли были сопоставимы между группами пациентов, включенных в исследование [17].

Особенностью ПБГН является то, что блокируются ветви нервов, участвующих в иннервации передней капсулы ТБС, и при этом не происходит блокада латерального кожного нерва, который иннервирует боковую поверхность бедра, то есть место кожного разреза при боковом доступе к ТБС. Есть некоторые предположения, что болевой синдром может быть снижен при одновременной ПБГН в сочетании с блокадой латерального кожного нерва. По этой причине работы о сочетании блокады латерального кожного нерва и ПБГН нами будут продолжены.

Эффективность обезболивания ПБГН доказывает и тот факт, что среднее время до возникновения потребности в обезболивании в данной группе составило

14 часов, и этот показатель можно считать репрезентативным для продолжительности блока с учетом объема и концентрации местного анестетика при выполнении блокады. Кроме того, эффективная анальгезия, достигнутая у пациентов первой группы, способствовала увеличению пройденного расстояния в первые 12 часов после операции.

Еще одним важным моментом при ранней активизации пациентов после ЭТС является то, что ПБГН блокирует только чувствительные волокна, которые идут на иннервацию передней капсулы бедра, при этом двигательные волокна не блокируются, в отличие от блокады бедренного нерва или подвздошной фасции, где вероятность блокады четырехглавой мышцы бедра выше. Указанные положительные свойства данной блокады могут быть использованы в рамках программы ускоренного восстановления [19].

Очевидно, что на уровень активности пациентов после операции влияет много факторов, но все же на первое место стоит поставить интенсивность боли и качество периоперационной анальгезии [20]. Если пациент испытывает интенсивный болевой синдром, то о его возможности участвовать в программе ускоренного восстановления и реабилитации говорить не приходится. Поэтому поиск эффективных методов обезболивания на сегодняшний момент является первостепенной задачей медицинского сообщества. Можно с уверенностью заключить, что регионарные анестезия и анальгезия позволяют реализовывать раннюю активизацию пациентов в различных областях хирургии, в том числе в травматологии и ортопедии.

Заключение

Работ по анализу эффективности использования ПБГН в российских научных публикациях крайне мало, и результаты нашей работы показали, что ПБГН обеспечивает адекватный уровень анальгезии в периоперационном периоде, позволяет снизить количество опиоидных анальгетиков и увеличить уровень активности и мобильности у пациентов после ЭТС. В связи с этим указанную методику можно рекомендовать для использования в качестве компонента программы ускоренного восстановления в травматологии и ортопедии.

Литература

1. Shan L. et al. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life // *Osteoarthr Cartil.* – 2014. – V. 22. – № 3. – P. 389–406.
2. Ferrata P. et al. Painful hip arthroplasty: definition // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2011. – V. 8. – № 2. – P. 19.
3. Young A.C., Buvanendran A. Pain management for total hip arthroplasty // *J Surg Orthop Adv.* – 2014. – V. 23. – № 1. – P. 13–21.
4. Tran D.Q. et al. Lower extremity regional anesthesia: essentials of our current understanding // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019. – V. 44. – № 2. – P. 143–180.
5. Hogan M.V. et al. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a review of lumbar plexus, femoral,

- and sciatic nerve blocks // *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* – 2009. – V. 38. – № 8. – P. E129–E33.
6. Maddali P. et al. Anatomical complications of epidural anesthesia: a comprehensive review // *Clin Anat.* – 2017. – V. 30. – № 3. – P. 342–346.
7. Liu H. et al. Complications and liability related to regional and neuraxial anesthesia // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2019. – V. 33. – № 4. – P. 487–497.
8. Guay J. et al. Nerve blocks or no nerve blocks for pain control after elective hip replacement (arthroplasty) surgery in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – № 10.
9. Girón-Arango L. et al. Pericapsular nerve group (PENG) block for hip fracture // *Reg Anesth Pain Med.* – 2018. – V. 43. – № 8. – P. 859–863.
10. Del Buono R. et al. Pericapsular nerve group block: an overview // *Minerva Anesthesiol.* – 2021. – V. 87. – № 4. – P. 458–466.
11. Lin D.Y. et al. Pericapsular nerve group (PENG) block provides improved short-term analgesia compared with the femoral nerve block in hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized comparative trial // *Reg Anesth Pain Med.* – 2021. – V. 46. – № 5. – P. 398–403.
12. Del Buono R. et al. Continuous PENG block for hip fracture: a case series // *Reg Anesth Pain Med.* – 2020. – V. 45. – № 10. – P. 835–838.
13. Morrison C. et al. Analgesia and anesthesia using the pericapsular nerve group block in hip surgery and hip fracture: a scoping review // *Reg Anesth Pain Med.* – 2021. – V. 46. – № 2. – P. 169–175.
14. Крылов С.В. и др. Эффективность блокады подвздошной фасции при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава // *Медицинский алфавит.* – 2023. – № 6. – С. 57–61. [Krylov S.V. et al. Efficiency of fascia iliaca block in total hip arthroplasty // *Medical alphabet.* – 2023. – № 6. – P. 57–61. (In Russian)].
15. Girón-Arango L. et al. Total postoperative analgesia for hip surgeries: PENG block with LFCN block // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019. – rapm-2019-10050.
16. Kukreja P. et al. A retrospective case series of pericapsular nerve group (PENG) block for primary versus revision total hip arthroplasty analgesia // *Cureus.* – 2020. – V. 12. – № 5.
17. Mysore K. et al. Postoperative analgesia with pericapsular nerve group (PENG) block for primary total hip arthroplasty: a retrospective study // *Can J Anesth.* – 2020. – V. 67. – P. 1673–1674.
18. Orozco S. et al. Pericapsular nerve group (PENG) block for perioperative pain control in hip arthroscopy // *J Clin Anesth.* – 2020. – V. 59. – P. 3–4.
19. Reza P.C. et al. Pericapsular nerve group block for hip surgery // *Minerva Anesthesiol.* – 2020. – V. 86. – № 4. – P. 463–465.
20. Rele S. et al. The impact of enhanced recovery after surgery on total joint arthroplasty: protocol for a systematic review and meta-analysis // *JMIR Res Protoc.* – 2021. – V. 10. – № 3. – P. e25581.

О ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕРАХ МИНИМИЗАЦИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛИМФОРЕИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.И. Грушина¹, В.В. Жаворонкова^{2*}, М.В. Старкова³, Е.А. Турова¹

¹ ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

ON THE PATHOGENESIS AND MEASURES TO MINIMIZE LONG-PERSISTING POSTOPERATIVE LYMPHORRHEA IN BREAST CANCER PATIENTS

T.I. Grushina¹, V.V. Zhavoronkova^{2*}, M.V. Starkova³, E.A. Turova¹

¹ Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russian Federation

² Volgograd Regional Oncological Hospital, Volgograd, Russian Federation

³ Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

* E-mail: viktoriyavrach@mail.ru

Аннотация

Хирургическое вмешательство у больных раком молочной железы (РМЖ) сопряжено с риском возникновения различного рода осложнений, в том числе предсказуемой лимфорее после регионарной аксиллярной лимфаденэктомии и пересечения лимфатических сосудов. Патогенез длительной лимфорее с образованием послеоперационных сером до настоящего времени достоверно не известен. **Цель** – изучить факторы, увеличивающие риск длительной послеоперационной лимфорее у больных РМЖ. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских документов 1938 женщин, больных РМЖ, в возрасте от 20 до 71 года, перенесших противоопухолевое лечение. Исследовали статистическую зависимость частоты случаев длительной послеоперационной лимфорее от ряда факторов: возраста, стадии РМЖ, вида проведенного лечения, коморбидной патологии. **Результаты.** Длительная лимфорее была выявлена в 26.1% случаев. Увеличению частоты длительной послеоперационной лимфорее способствует наличие у больных сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни ($p = 0.03$), хронической венозной недостаточности ($p = 0.006$), болезней обмена веществ ($p = 0.01$), а также возраст больных ($p = 0.041$) с восходящим возрастным трендом с максимальной частотой (34.3%) лимфорее в период климактерия. На частоту длительной лимфорее не оказывают влияния стадия РМЖ ($p = 0.056$), вид операции ($p > 0.05$) и метод неoadъювантного лечения ($p > 0.05$). **Заключение.** На частоту длительной послеоперационной лимфорее не оказывают влияния стадия РМЖ, вид операции и метод неoadъювантного лечения, а увеличению ее частоты способствует наличие у больных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и болезней обмена веществ (ожирение, сахарный диабет), обусловленных нарушениями гормональной регуляции и развитием эндотелиальной дисфункции в период климактерия.

Ключевые слова: рак молочной железы, длительная обильная лимфорее, половые гормоны, эндотелиальная дисфункция, коморбидность.

Abstract

Surgical interventions in patients with breast cancer (BC) are associated with the risk of various complications, including predictable lymphorrhoea after regional axillary lymphadenectomy and transection of lymphatic vessels. Mechanisms of long-lasting lymphorrhoea with the formation of postoperative seromas is not clear up to now. **Purpose.** To study factors promoting the risk of prolonged postoperative lymphorrhoea in BC patients. **Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 1938 women (aged 20–71) who were operated on for breast cancer was done. The researchers analyzed statistical dependence of prolonged postoperative lymphorrhoea on a number of factors: age, breast cancer stage, type of treatment, comorbid pathologies. **Results.** Prolonged lymphorrhoea was detected in 26.1% of cases. The incidence of prolonged postoperative lymphorrhoea is increased with: concomitant hypertension ($p = 0.03$), chronic venous insufficiency ($p = 0.006$), metabolic diseases ($p = 0.01$), age of patients ($p = 0.041$) with the trend to maximum lymphorrhoea incidence (34.3%) during menopause. BC stage ($p = 0.056$), type of surgery ($p > 0.05$) and type of neoadjuvant treatment ($p > 0.05$) do not influence the incidence of prolonged postoperative lymphorrhoea. **Conclusions.** BC stage, type of surgery and type of neoadjuvant therapy do not influence the risk of developing prolonged postoperative lymphorrhoea, but concomitant cardiovascular diseases, metabolic diseases (obesity, diabetes mellitus) caused by hormonal regulation disorders and endothelial dysfunction during menopause do have such an influence.

Key words: breast cancer, prolonged lymphorrhoea, sex hormones, endothelial dysfunction, comorbidity.

Ссылка для цитирования: Грушина Т.И., Жаворонкова В.В., Старкова М.В., Турова Е.А. О патогенезе и мерах минимизации длительной послеоперационной лимфорее у больных раком молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 18–22.

Введение

Хирургическое вмешательство у больных раком молочной железы (РМЖ) сопряжено с риском возникновения различного рода осложнений, в том числе предсказуемой лимфореи после регионарной аксиллярной лимфаденэктомии и пересечения лимфатических сосудов. Очевидной ее причиной является отсутствие лигитирования лимфатических сосудов. Это связано с тем, что, несмотря на значительный прогресс в развитии методов диагностики, адекватной предоперационной или интраоперационной визуализации мест повреждения лимфатических сосудов пока не предложено [1]. Что касается длительной (более трех-четырех недель вплоть до нескольких месяцев) послеоперационной лимфореи с дальнейшим образованием серомы, то ее патогенез до настоящего времени достоверно не известен. Авторы научных публикаций определили ряд факторов, способствующих длительной лимфореи: 1) большой объем и продолжительность операции, агрессивная оперативная техника, большие размеры молочных желез [2–5]; 2) увеличение числа удаляемых метастатически измененных лимфатических узлов [4, 6]; 3) использование гепарина, индивидуальные реологические свойства лимфы, пониженное содержание в плазме белка, низкий уровень содержания в плазме интерлейкина-6 [7]; 4) неоадъювантная дистанционная лучевая терапия и/или химиотерапия, интраоперационная лучевая терапия [3, 4, 8]; 5) возраст (старше 50 лет), особенно после 60 лет [2, 3, 6, 8]; 6) высокий индекс массы тела, сахарный диабет, гипертоническая болезнь [2, 3, 6, 8–11]; 7) курение [10].

По некоторым факторам данные противоречивы. Так, по мнению ряда авторов, увеличение числа удаляемых лимфатических узлов [9, 12], проведение неоадъювантной терапии [9] и сопутствующая патология [9] не влияют на длительность/тяжесть лимфореи.

Цель исследования – изучить факторы, коррелирующие с риском длительной послеоперационной лимфореи у больных РМЖ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование с анализом медицинских документов 1938 женщин, больных РМЖ, в возрасте от 20 до 71 года, перенесших противоопухолевое лечение. Исследовали статистическую зависимость частоты случаев длительной послеоперационной лимфореи от ряда различных факторов. Для проверки нулевой гипотезы в программе MS Excel использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса с дальнейшим расчетом функции p для полученного значения χ^2 при заданной степени свободы. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5% ($p < 0.05$).

Результаты

Во всей когорте больных длительная лимфорея была выявлена в 26.1% случаев. Частота возникновения длительной лимфореи в разных возрастных группах представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, четко прослеживается прямая зависимость частоты случаев длительной лимфореи от увеличения возраста больных. Для углубленного изучения предиктивного возрастного фактора все 1938 больных после ранжирования по возрасту были разделены не на шесть перечисленных выше возрастных групп, а на 19 групп, одинаковых по количеству – по 102 больных в каждой, при этом достаточно крупных, а значит, статистически значимых «слоев». При таком анализе была впервые выявлена немонотонность зависимости частоты лимфореи от возраста, что наглядно продемонстрировано на рис. 2.

Из данных рис. 2 видно, что есть прямая зависимость от возраста, но восходящий возрастной тренд имеется не во всем диапазоне. После 47 лет ранее четко прослеженная зависимость нарушается, частота случаев лимфореи снижается, и примерно в 52 года начинается второй период роста, который завершается приблизительно в 54–55 лет. Аналогичная «волна» отмечена с 57 до 61 года. Для проверки статистической значимости влияния возраста сравнивали две группы: со средним возрастом 49 лет (наличие лимфореи у 21 и отсутствие лимфореи у 81 больной)

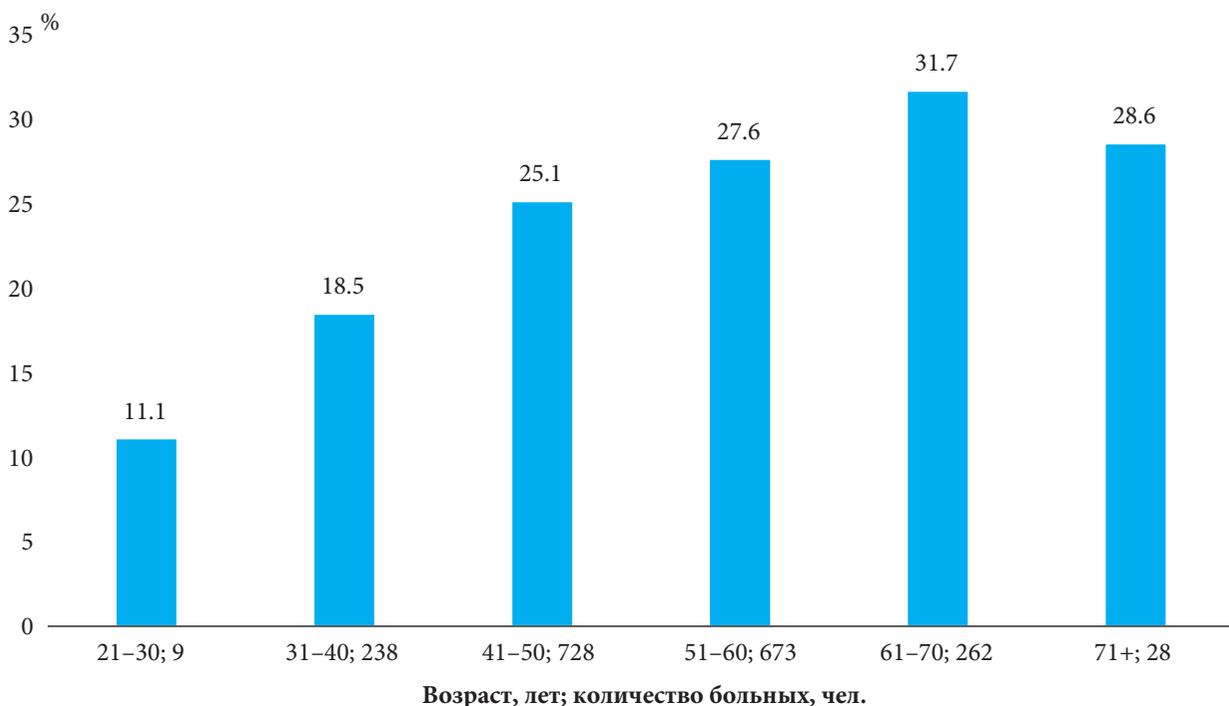
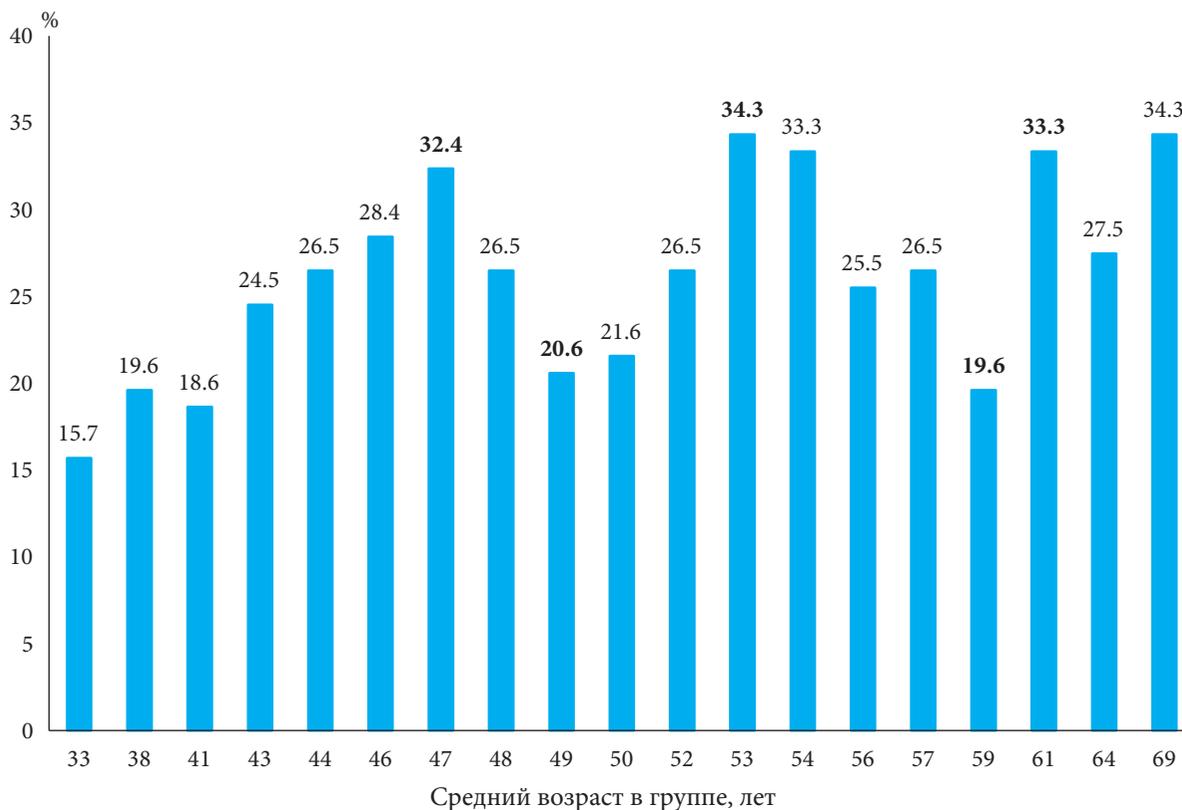


Рис. 1. Частота возникновения длительной лимфореи в разных возрастных группах



Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Рис. 2. Частота возникновения длительной лимфореи в 19 группах по 102 больных, отсортированных по возрасту

и со средним возрастом 53 года (наличие лимфореи у 35 и отсутствие лимфореи у 67 больных). Для проверки нулевой гипотезы использовали критерий χ^2 : $p(4.16; 1) = 0.041 (< 0.05)$. Различия в частоте данного осложнения в группах, отличающихся по возрасту в среднем на четыре года, статистически значимо.

Распределение больных по стадиям РМЖ (классификация TNM, восьмой пересмотр, 2017 г.) и частоте возникновения длительной лимфореи представлено в табл. 1.

Влияние коморбидного статуса больных на частоту случаев длительной лимфореи в зависимости от вида проведенного лечения представлено на рис. 3.

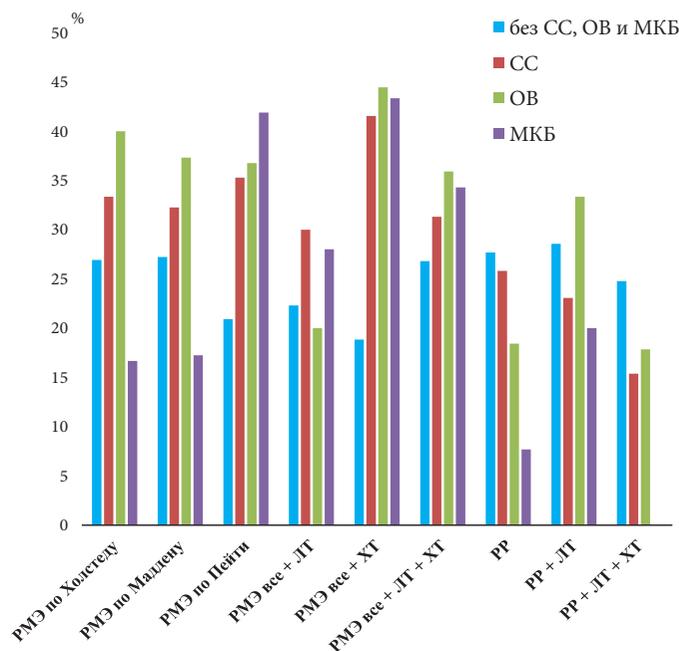
Для проверки влияния сопутствующих заболеваний на частоту случаев длительной лимфореи и исключения возрастного фактора

Таблица 1

Распределение больных по стадиям РМЖ и частоте возникновения длительной лимфореи

Стадия РМЖ	Число больных		Длительная лимфорея	
	абс.	%	абс.	%
I	348	17.9	82	23.6
IIA	499	25.7	286	25.4
IIВ	628	32.4		
IIIA	95	4.9	135	30.3
IIВ	296	15.3		
IIIC	55	2.8		
IV	17	0.9	2	11.8
Всего	1938	100.0	505	26.1

Примечание. Группы больных, распределенных по стадиям РМЖ, были достаточно равномерны по возрасту; статистически значимого влияния стадии РМЖ на частоту длительной лимфореи не было обнаружено.



Примечание. РМЭ – радикальная мастэктомия; РМЭ все – радикальная мастэктомия всех видов; РР – радикальная резекция; ЛТ – неoadъювантная лучевая терапия; ХТ – неoadъювантная химиотерапия; СС – сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, миокардиопатия, хроническая венозная недостаточность); ОВ – болезни обмена веществ (ожирение, сахарный диабет); МКБ – болезни почек (пиелонефрит, мочекаменная болезнь); без СС, ОВ и МКБ – контрольная группа.

Рис. 3. Частота длительной лимфореи в зависимости от метода радикального лечения

Таблица 2

Зависимость частоты возникновения длительной лимфореи от метода радикального лечения РМЖ и наличия определенного сопутствующего заболевания

Метод радикального лечения	Сердечно-сосудистые заболевания*				Болезни обмена веществ**				Заболевания почек***			
	Количество больных		Лимфорея		Количество больных		Лимфорея		Количество больных		Лимфорея	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РМЭ по Холстеду (n = 210)	33	15.7	11	33.3	25	11.9	10	40.0	6	2.9	1	16.7
РМЭ по Маддену (n = 359)	93	25.9	30	32.3	67	18.7	25	37.3	29	8.1	5	17.2
РМЭ по Пейти (n = 1071)	170	15.9	60	35.3	68	6.3	25	36.8	74	6.9	31	41.9
РМЭ (всех видов) + лучевая терапия (n = 394)	70	17.8	21	30.0	15	3.8	3	20.0	25	6.3	7	28.0
РМЭ (всех видов) + химиотерапия (n = 297)	65	21.9	27	41.5	45	15.2	20	44.4	30	10.1	13	43.3
РМЭ (всех видов) + лучевая терапия + химиотерапия (n = 620)	99	16.0	31	31.3	78	12.6	28	35.9	35	5.6	12	34.3
РР (n = 298)	31	10.4	8	25.8	38	12.8	7	18.4	13	4.4	1	7.7
РР + лучевая терапия (n = 122)	13	10.7	3	23.1	6	4.9	2	33.3	5	4.1	1	20.0
РР + лучевая терапия + химиотерапия (n = 150)	13	8.7	2	15.4	28	18.7	5	17.9	8	5.3	0	0.0
Всего (n = 1938)	327	16.9	109	33.3	198	10.2	67	33.8	122	6.3	38	31.1

Примечание. РМЭ – радикальная мастэктомия; РР – радикальная резекция; розовым цветом выделены варианты с малыми для статистики числами в абсолютном выражении, критерий с χ^2 неприменим; жирным шрифтом выделены варианты со статистически значимыми различиями.

* Сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, миокардиопатия, хроническая венозная недостаточность.

** Болезни обмена веществ: ожирение, сахарный диабет.

*** Заболевания почек: пиелонефрит, мочекаменная болезнь.

был проведен анализ каждой из 19 групп, внутри которых размах по возрасту был незначительный. Расчет частоты лимфореи для двух подгрупп (с заболеванием и без него) в каждой группе позволил оценить именно влияние интересующего признака (табл. 2).

Парное сравнение вариантов, отмеченных в табл. 2 зеленым цветом, показало различия, связанные с видом лечения/операции, статистически значимые в увеличении частоты лимфореи для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и для больных с ожирением/сахарным диабетом (всего 531 больная).

Дополнительный анализ контрольной группы больных (1407 больных) без данных сопутствующих заболеваний показал, что существует статистически значимое различие в частоте лимфореи, связанное с методом лечения и типом операции (рис. 3). Было впервые установлено, что в контрольной группе больных при сочетании РМЭ с химиотерапией частота лимфореи ниже, чем при сочетании РМЭ с лучевой терапией, а у больных с вышеуказанными сопутствующими заболеваниями, наоборот, выше, что для последних, по-видимому, можно объяснить отрицательным влиянием цитостатической терапии на коморбидный статус больных. Это положение требует дальнейшего исследования.

Результаты проведенного ретроспективного исследования представлены в табл. 3.

Обсуждение

Как показало исследование, в развитии длительной послеоперационной лимфореи большое значение имеет общее состояние больной РМЖ. Восходящий возрастной тренд с максимальной частотой лимфореи в период климактерия нуждается в изучении. Известно, что начиная с переходного периода (перехода к менопаузе) в организме женщины возникают и манифестируют гормональный дисбаланс с уменьшением количества эстрогенов и связанные с этим хронические заболевания. Как показали научные исследования, эстрогены играют важную роль в физиологии эндотелия кровеносных сосудов, обладая сосудистым защитным механизмом: ангиопротекторной и проангиогенной активностью. При их дефиците во

Таблица 3

Факторы длительного сохранения послеоперационной лимфореи

Фактор	Наличие статистически значимой связи	Уровень значимости критерия χ^2
Возраст	Да	0.041
<i>Вид оперативного вмешательства</i>		
РМЭ по Холстеду	Нет	> 0.05
РМЭ по Маддену	Нет	> 0.05
РМЭ по Пейти	Нет	0.311
Радикальная резекция	Нет	0.141
Стадия РМЖ	Нет	0.056
<i>Метод лечения РМЖ</i>		
Включение лучевой терапии	Нет	> 0.05
Включение химиотерапии	Нет	> 0.05
Включение гормонотерапии	Нет	0.767
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Гипертоническая болезнь	Да	0.027
ИБС, миокардиопатия	Да	0.0013
Ожирение, сахарный диабет	Да	0.011
Хроническая венозная недостаточность	Да	0.0064
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	Нет	0.224

Примечание. РМЭ – радикальная мастэктомия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

время климактерия развивается эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13]. Надо заметить, что исследования эстроген-защитного и пролимфангиогенного действия на лимфатический эндотелий единичные. Наше предположение, что такое действие эстрогенов на лимфатические эндотелиальные клетки существует, с возможным развитием эндотелиальной дисфункции и длительной обильной послеоперационной лимфореи, подтверждает

экспериментальное исследование на мышинных моделях [14]. На наш взгляд, именно усилением эндотелиальной дисфункции и уменьшением реактивности микрососудистого русла под действием курения и обусловлены результаты исследования [10]. Что касается немоности зависимости частоты лимфорей от возраста в период климактерия, то это, по-видимому, связано с вазомоторной нестабильностью, расстройством регуляции сосудистого тонуса, проницаемости и реактивности сосудов при колебаниях гормонального баланса.

Также было установлено, что в зависимости от наличия сопутствующего заболевания влияние метода лечения РМЖ на частоту длительной лимфорей будет различным. Схема лечения, оптимальная для больных без сердечно-сосудистых заболеваний и болезней обмена веществ, может оказаться неудачной для больных с данными сопутствующими заболеваниями из-за относительно большего риска возникновения длительной лимфорей. Следовательно, лечащему врачу необходимо сделать обоснованный выбор метода лечения конкретной больной с учетом этих разнонаправленных отличий.

По нашему мнению, предполагаемые методы минимизации длительной лимфорей у больных РМЖ могут быть следующими: 1) диета с изменением соотношения макронутриентов; 2) медикаментозные препараты различных групп с эндотелиопротективным действием [15], в том числе сердечно-сосудистые средства, антиоксиданты синтетической природы или природные флавоноиды (флавицин, салифен) и др.; 3) коррекция коморбидного статуса больной на этапе предреабилитации; 4) обоснованный выбор вида неoadъювантного лечения РМЖ с учетом коморбидности и гормонального статуса больной; 5) назначение протективной поддержки эстрогенами противопоказано.

Закключение

Выявлено, что на частоту длительной послеоперационной лимфорей не оказывают влияния стадия РМЖ, вид операции и метод неoadъювантного лечения, а способствуют увеличению ее частоты наличие у больных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, болезней обмена веществ (ожирение, сахарный диабет), обусловленных нарушениями гормональной регуляции и развитием эндотелиальной дисфункции в период климактерия.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Байтингер В.Ф. и др. Современные клинические методы визуализации лимфатической системы при раке молочной железы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 30–41. [Baytinger V.F. et al. Modern clinical methods for imaging of the lymphatic system in breast cancer // Issues of reconstructive and plastic surgery. – 2018. – V. 21. – № 3. – P. 30–41. In Russian].
- Щепотин И.Б. и др. Комплексный анализ факторов, влияющих на длительное существование подкожных сером после хирургического лечения больных раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 37–40. [Schepotin I.B. et al. Comprehensive analysis of the factors affecting the duration of the existence of subcutaneous seroma after surgical treatment of breast cancer patients // Tumors of the female reproductive system. – 2014. – V. 10. – № 2. – P. 37–40. In Russian].
- Добренский М.Н. и др. Влияние конституциональных особенностей больных, объема хирургического вмешательства и неoadъювантной терапии на прогнозирование течения постмастэктомической лимфорей // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 9. – С. 42–44. [Dobrenkij M.N. et al. Influence of the constitutional characteristics of patients, the volume of surgical intervention and neoadjuvant therapy on predicting the course of postmastectomy lymphorrhea // Basic Research. – 2009. – № 9. – P. 42–44. In Russian].
- Ebner F. et al. Seroma in breast surgery: all the surgeons fault? // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – V. 298. – № 5. – P. 951–959.
- Богданов А.В. и др. Профилактика длительной и обильной лимфорей при раке молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 34–40. [Bogdanov A.V. et al. Prevention of prolonged and profuse lymphorrhea in breast cancer // Oncology. P.A. Herzen Journal. – 2020. – V. 9. – № 3. – P. 34–40. In Russian].
- Contreras N. et al. The achilles heel of minimally invasive inguinal lymph node dissection: seroma formation // Am J Surg. – 2020. – V. 219. – № 4. – P. 696–700.
- Van Bastelaar J. et al. Analysis of TNF- α and interleukin-6 in seroma of patients undergoing mastectomy with or without flap fixation: is there a predictive value for seroma formation and its sequelae? // Surg Oncol. – 2019. – № 28. – P. 36–41.
- Пак Д.Д. и др. Лимфорей после радикальных мастэктомий // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–40. [Pak D.D. et al. Lymphorrhea after radical mastectomies // Russian journal of oncology. – 2011. – № 2. – P. 35–40. In Russian].
- Корнеев К.В. и др. Интраоперационные способы профилактики лимфорей после хирургического лечения рака молочной железы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 4. [Korneev K.V. et al. Intraoperative methods of lymphorrhea prevention after surgical treatment of breast cancer // Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology. – 2013. – V. 13. – № 1. – P. 4. In Russian].
- Sforza M. et al. Unraveling factors influencing early seroma formation in breast augmentation surgery // Aesthet Surg J. – 2017. – V. 37. – № 3. – P. 301–307.
- Vasileiadou K. et al. Cyanoacrylate adhesive reduces seroma production after modified radical mastectomy or quadrantectomy with lymph node dissection – a prospective randomized clinical trial // Clin Breast Cancer. – 2017. – V. 17. – № 8. – P. 595–600.
- De Rooij L. et al. A systematic review of seroma formation following drain-free mastectomy // Eur J Surg Oncol. – 2021. – V. 47. – № 4. – P. 757–763.
- Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 32. – С. 32–40. [Kuznetsova I.V. Endothelial dysfunction as a link between climacteric syndrome and cardiovascular diseases // Effective pharmacotherapy. – 2019. – V. 15. – № 32. – P. 32–40. In Russian].
- Morfoisse F. et al. Sex hormones in lymphedema // Cancers. – 2021. – № 13. – P. 530.
- Тюренков И.Н. и др. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – С. 50–57. [Tyurenkov I.N. et al. Endothelial protection drugs – a new class of pharmacological agents // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2012. – № 7. – P. 50–57. In Russian].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫМ РАБДОМИОЛИЗОМ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д.Е. Кутепов^{1,2*}, А.А. Федорова^{1,2}, И.Н. Пасечник², В.Г. Пасько^{1,2}, С.В. Гаврилов^{1,2}, И.Х. Хашукоева¹, Е.С. Бажина¹, Д.В. Скворцов¹, М.В. Клементьев¹, Н.П. Старкова¹, И.С. Пряхин³, В.В. Бояринцев²

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

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

³ ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN PATIENTS WITH SEPSIS-ASSOCIATED RHABDOMYOLYSIS (A PILOT STUDY)

D.E. Kutepov^{1,2*}, A.A. Fedorova^{1,2}, I.N. Pasechnik², V.G. Pasko^{1,2}, S.V. Gavrillov^{1,2}, I.Kh. Khashukoeva¹, E.S. Bazhina¹, D.V. Skvortsov¹, M.V. Klementev¹, N.P. Starkova¹, I.S. Pryakhin³, V.V. Boyarintsev²

¹ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ United Hospital with Out-Patient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Цели исследования – определение частоты возникновения сепсис-ассоциированного рабдомиолиза (САРМ), влияния экстракорпоральной детоксикации (ЭД) на летальность и оценка диагностической возможности ультразвукового исследования – соноэластографии у больных с сепсисом. **Материалы и методы.** В исследование было включено 26 больных (12 мужчин, 14 женщин) с диагнозом «САРМ». Возраст больных колебался от 46 до 92 лет (средний возраст – 73.1 ± 2.1 года). Посевы биологических сред были положительными у 73.0% больных. У 88.5% больных наблюдалось острое почечное повреждение (ОПП) (стадия 2.9 ± 0.05 по шкале Acute Kidney Injury Network). Тяжесть состояния больных по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) составила 10.3 ± 0.8 балла. Показаниями для начала ЭД были тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA более 4 баллов, вторая-третья стадия ОПП по шкале AKIN, уровень прокальцитонина более 2 нг/мл, повышение креатинфосфокиназы в шесть раз и миоглобина в 10 раз выше нормы. ЭД включала гемодиализацию, комбинацию гемодиализации + гемосорбции и гемосорбцию с системой CytoSorb®. Эффективность проводимой терапии оценивали по двум критериям: динамике лабораторных показателей (прокальцитонин, С-реактивный белок, мочевины, креатинин, креатинфосфокиназа, миоглобин) и по показателям 28-дневной летальности и внутрибольничной летальности. Состояние четырехглавой мышцы бедра у больных САРМ оценивали по данным УЗИ-контроля на аппарате Acuson 2000 (Siemens, Германия). Во время исследования определяли экзогенность и структуру мышечной ткани, ее эластичность, а также количественные плотностные характеристики. **Результаты.** У всех больных с САРМ наблюдались признаки полиорганной недостаточности, у большинства – ОПП. На фоне проведения сеансов ЭД отмечено достоверное снижение маркеров сепсиса, ОПП и САРМ. По результатам УЗИ определяли стертость мышечного рисунка, наличие мозаично расположенных гипэхогенных зон – очагов миолиза. В зависимости от исхода заболевания всех больных ретроспективно разделили на две группы: пациенты, выписанные из стационара (первая группа), и больные, у которых наступил летальный исход (вторая группа). Анализ динамики лабораторных показателей первой группы показал статистически значимое снижение исследуемых параметров на всех этапах наблюдения. У больных второй группы наблюдалось повышение прокальцитонина до 17.4 (3.2–39.0) нг/мл (четвертые сутки) и С-реактивного белка с 91 (68–178) до 119 мг/л (восьмые сутки). 28-дневная и внутрибольничная летальность составила 38.5 и 50.0% соответственно. **Заключение.** Частота развития САРМ составила 27.4% среди всех больных сепсисом, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Применение ЭД, включая гемосорбцию, позволило снизить прогнозируемую летальность на 30.5% (28-е сутки) и на 19% (внутрибольничная) соответственно.

Ключевые слова: сепсис, рабдомиолиз, гемодиализация, гемосорбция, соноэластография.

Abstract

Objective: to determine the incidence of sepsis-associated rhabdomyolysis (SAR), to find out extracorporeal detoxification (ED) effects at the mortality and to evaluate diagnostic potentials of ultrasound sonoelastography in patients with sepsis. **Materials and methods.** 26 patients (12 males, 14 females, aged 46–72) with diagnosed SAR and average age 73.1 ± 2.1 were enrolled in the trial. Inoculations of biological media were positive in 73.0% of patients. 88.5% had acute renal injury (ARI) of stage 2.9 ± 0.05 by Acute Kidney Injury Network scale. The severity of patients' condition by SOFA scale was 10.3 ± 0.8 points. Indications for ED were: severity of organ dysfunction by SOFA scale > 4 points, AKI stage 2–3, procalcitonin level > 2 ng/ml, increase in creatine phosphokinase by 6 times and in myoglobin by 10 times compared to normal levels. Extracorporeal detoxification included hemodiafiltration, combination of hemodiafiltration + hemosorption and hemosorption with CytoSorb® system. Effectiveness of the prescribed therapy was assessed with two indexes: dynamics of laboratory findings (procalcitonin, C-reactive protein, urea, creatinine, creatine phosphokinase, myoglobin) and mortality (28-day and hospital). The state of quadriceps femoral muscle in patients with SAR was evaluated at ultrasound examination

with Acuson 2000 device (Siemens, Germany). During this examination, echogenicity and structure of muscle tissue, its elasticity, as well as quantitative density characteristics were assessed by the researchers. **Results.** All patients with sepsis-associated rhabdomyolysis had signs of multiple organ failure, mostly AKI. Extracorporeal detoxification sessions promoted a significant decrease in markers of sepsis, AKI and SAR. Ultrasound examination also helped to reveal the blurring in muscle images, mosaically arranged hypoechoic zones – foci of myolysis. All patients were retrospectively divided into two group by their outcomes: patients discharged from the hospital (Group 1) and patients with fatal outcome (Group 2). Laboratory findings in Group 1 showed a statistically significant decrease in studied parameters at all stages of observation. Patients from Group 2 had the increase in procalcitonin up to 17.4 (3.2–39) ng/ml (day 4) and C-reactive protein from 91 (68–178) to 119 mg/l (day 8). The 28-day and intra-hospital mortality were 38.5% and 50.0%, respectively. **Conclusion.** SAR incidence was 27.4% among all sepsis patients hospitalized in the intensive care unit. Extracorporeal detoxification, including hemosorption, reduced the predicted 28 days and hospital mortality by 30.5% and 19%, respectively.

Key words: sepsis, rhabdomyolysis, hemodiafiltration, hemosorption, sonoelastography.

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Федорова А.А., Пасечник И.Н., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Хашиукова И.Х., Бажина Е.С., Скворцов Д.В., Клементьев М.В., Старкова Н.П., Пряхин И.С., Бояринцев В.В. Применение экстракорпоральной детоксикации у больных с сепсис-ассоциированным рабдомиолизом (пилотное исследование). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 23–27.

Введение

Лечение больных, находящихся в критическом состоянии, несмотря на достижения современной медицины, остается одной из наиболее сложных клинических проблем. Врачи отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в своей повседневной практике встречаются с клиническими проявлениями сепсиса. Согласно статистическим данным, у 5% больных сепсисом имеет место клиничко-лабораторная картина рабдомиолиза (РМ) [1, 2].

Основными инфекционными агентами, которые вызывают РМ, являются вирус гриппа А и В, вирус Коксаки, вирус Эпштейна – Барр, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и вирус SARS-CoV-2 [3–5].

Причиной развития РМ у больных с сепсисом является деструкция поперечнополосатой мускулатуры с массивным поступлением продуктов цитолиза, миоглобина (МГ) и креатинфосфокиназы (КФК) в системный кровоток в результате прямого воздействия инфекционных агентов, в том числе вируса SARS-CoV-2, и медиаторов воспаления. Предрасполагающими факторами, которые могут усиливать повреждение мышц, являются гиперосмолярный синдром, нарушение метаболизма, ишемия мышц в результате шока и нарушение микроциркуляции [1, 6, 7].

МГ обладает способностью проникать через гломерулярную базальную мембрану, связываясь с белком Тамма – Хорсфалла. В условиях кислой реакции мочи в просвете дистальных канальцев образуется малорастворимый осадок в виде цилиндров, вызывающий канальцевую обструкцию, что приводит к острому повреждению почек (ОПП) [8, 9].

Традиционная диагностика РМ включает комплекс лабораторных исследований, основными показателями которых являются уровни КФК и МГ. Повышение КФК в лабораторных тестах отмечается через 12 часов после повреждения мышц и достигает пиковых значений в течение 1–3 суток. Считается, что повышение КФК выше 5000 ед/л является неблагоприятным предиктором развития ОПП [10]. МГ, как правило, повышается в сыворотке крови и моче на ранних этапах заболевания и имеет короткий период полураспада (2–3 часа), так как быстро выводится из организма путем почечной экскреции и метаболизма в печени [11].

Дополнительным методом диагностики для подтверждения РМ у больных в критическом состоянии является УЗИ, к которому относятся компрессионная соноэластография (СЭГ) и СЭГ сдвиговой волны. Данные ультразвуковые методы позволяют провести оценку как качественных, так и количественных по-

казателей плотности мышц. Для РМ характерны такие УЗ-изменения со стороны мышц, как нарушения структуры мышцы в виде стертости мышечного рисунка, отсутствие поперечной исчерченности, размытость контуров мышцы, диффузное неравномерное понижение эхогенности и появление мозаично расположенных гипоэхогенных зон (очагов миолиза) в структуре мышцы. При компрессионной СЭГ мышечное волокно у пациентов с РМ характеризуется равномерным эластичным окрашиванием с наличием множественных зон размягчения и некроза мышечной ткани; при СЭГ сдвиговой волны наблюдается снижение показателя плотности мышц [12, 13].

В лечении больных как сепсисом, так и РМ активно применяется экстракорпоральная детоксикация (ЭД). В арсенале врачей ОРИТ находятся такие методики ЭД, как гемодиализ, гемодиализация (ГДФ), гемофильтрация, плазмообмен и гемосорбция (ГС) с использованием селективных сорбентов [13].

При лечении больных сепсисом в ОРИТ нами обнаружено, что у части больных имеет место повышение уровней КФК и МГ. Это послужило основанием для проведения данного исследования.

Цели исследования – определение частоты возникновения сепсис-ассоциированного рабдомиолиза (САРМ), влияния ЭД на летальность и оценка диагностической возможности УЗИ – соноэластографии у больных с сепсисом.

Материалы и методы

Ретроспективно в исследование было включено 26 больных (12 мужчин, 14 женщин) с диагнозом САРМ в возрасте от 46 до 92 лет (средний возраст – 73.1 ± 2.1 года). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Посевы биологических сред дали положительный результат у 73.0% больных. У 53.8% больных при бактериологическом исследовании выявлен грамотрицательный возбудитель. У 88.5% больных наблюдалось ОПП (стадия 2.9 ± 0.05 по AKIN) (табл. 1).

Всем больным проводили санацию первичного очага инфекции, антибактериальную терапию в зависимости от чувствительности, вазопрессорную поддержку при нестабильной гемодинамике и ЭД.

Критериями начала ЭД были уровень прокальцитонина (ПКТ) > 2 нг/мл, тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA > 4 баллов, вторая-третья стадия ОПП по AKIN, превышение референтных значений КФК и МГ в шесть и 10 раз соответственно (трактовались как развитие РМ).

Критерии исключения: наличие несанированных очагов хирургической инфекции, активное кровотечение, нестабильная

Таблица 1

Характеристика больных

Оцениваемый параметр	Значение
Количество больных	26
Пол, м/ж	12/14
Средний возраст, лет	73.1 ± 2.1
Источник инфекции, %:	
▪ легкие	38.5
▪ брюшная полость	19.2
▪ мягкие ткани и кожа	11.5
▪ мочеполовая система	30.8
Возбудитель, %:	
▪ грамположительный	7.7
▪ грамотрицательный	53.8
▪ грибы	11.5
▪ вирус SARS-CoV-2	7.7
▪ нет данных	15.4
Структура органной недостаточности, число больных, %:	
▪ центральная нервная система	88.5
▪ дыхательная недостаточность	96.2
▪ сердечно-сосудистая недостаточность	65.4
▪ печеночная недостаточность	23.1
▪ острое повреждение почек	88.5
▪ ДВС-синдром	27.0
Вазопрессорная поддержка, абс. (%):	
▪ один вазопрессор	17 (65.4)
▪ два вазопрессора	10 (58.8)
	7 (41.2)
SOFA, баллы	10.3 ± 0.8
AKIN, баллы	2.9 ± 0.06

Примечание. SOFA – шкала Sequential Organ Failure Assessment, AKIN – шкала Acute Kidney Injury Network.

гемодинамика, рефрактерная к возрастающим дозам вазопрессоров, терминальное состояние.

В связи с тем что у исследуемых больных наблюдалась клинико-лабораторная картина сепсиса, осложненного ОПП, ЭД включала ГДФ и/или комбинацию ГДФ + система CytoSorb[®] (CytoSorbents Inc, США). После верификации РМ ЭД дополнялась системой CytoSorb[®] (в том случае, если ранее данную систему не использовали). Сорбционную методику применяли в двух вариантах: в комбинации с ГДФ или в виде ГС. У больных с органной дисфункцией и ОПП проводили комбинацию ГДФ + ГС. Сорбционную систему устанавливали в экстракорпоральный контур ГДФ перед диализатором. ГДФ проводили на аппарате multiFiltrare (Fresenius, Германия) с использованием kit 8 и диализатора AV 1000S. Скорость кровотока составляла 150–250 мл/мин, скорость субституата и диализата – 1000–3000 мл/ч. Сеансы ГС проводили у больных без ОПП. ГС выполняли на аппаратах АК-10 (Gambro, Швеция) и Multifiltrat (Fresenius, Германия) со скоростью кровотока 100–250 мл/мин. Всего было выполнено 42 сеанса ГДФ, 35 сеансов комбинированной терапии ГДФ + ГС и 12 сеансов ГС.

Эффективность проводимой терапии оценивали по двум критериям: динамике лабораторных показателей (ПКТ, С-реактивный белок (СРБ), мочевины, креатинина, КФК, МГ) и показателям 28-дневной и внутрибольничной летальности.

Тяжесть состояния больных при поступлении в ОРИТ определяли по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Лабораторные показатели оценивали до начала ЭД (первый этап), на вторые сутки (второй этап), на четвертые сутки (третий этап) и восьмые сутки (четвертый этап) проводимой терапии с применением ЭД.

О состоянии четырехглавой мышцы бедра у больных САРМ судили на основании данных УЗИ на аппарате Acuson 2000 (Siemens, Германия). УЗИ четырехглавой мышцы бедра проводили в ОРИТ в качестве скринингового метода после получения результатов лабораторного контроля, в котором фиксировали высокие значения КФК и МГ. Датчик устанавливали в толще прямой мышцы бедра в средней ее трети. С помощью УЗИ определяли экзогенность и структуру мышечной ткани (при исследовании в В-режиме), ее эластичность в соответствии с цветовой шкалой, где зеленым цветом отображались мягкие, эластичные ткани, синим цветом – твердые и плотные (при выполнении компрессионной СЭГ), а также количественные плотностные характеристики в м/с (при выполнении СЭГ сдвиговой волны).

Полученные результаты обрабатывали статистически: рассчитывали среднее арифметическое (М) и среднеквадратическое отклонение (σ) и ошибку средней арифметической (m); для оценки достоверности различий результатов исследования использовали параметрический метод t-критерий Стьюдента и непараметрический метод Уилкоксона. Достоверно значимыми считались значения $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных, включенных в исследование, отмечались клинико-лабораторные признаки сепсиса и ОПП (табл. 2). Прогнозируемая летальность по шкале SOFA составляла 69% (см. табл. 1). Нестабильная гемодинамика отмечалась у 65.4% наблюдаемых больных: в качестве препарата вазопрессорной поддержки использовали норэдреналин в дозе 0.8 ± 0.2 мкг/кг/мин, у 41.2% больных вторым вазопрессорным препаратом был добутамин в дозе 8.3 ± 1.5 мкг/кг/мин (см. табл. 1).

На момент исследования у данных больных отмечали высокие показатели КФК и МГ в сыворотке крови (см. табл. 2). На фоне проведения сеансов ЭД было достоверное снижение маркеров сепсиса и ОПП (см. табл. 2). Динамика КФК и МГ показала достоверное снижение в среднем на 23.7 и 31.7% соответственно (этап 1–2). Данная тенденция прослеживалась на всех этапах наблюдения (см. табл. 2).

При первоначальном УЗИ, которое проводили после получения высоких значений КФК и МГ, определяли стертость мышечного рисунка, наличие мозаично расположенных гипоэхогенных зон – очагов миолиза (рис. 1).

28-дневная и внутрибольничная летальность в нашем исследовании составила 38.5 и 50.0% соответственно.

По результатам анализа лечения мы ретроспективно разделили всех больных на две группы в зависимости от исхода заболевания: первая группа (выписанные больные) и вторая группа (летальный исход).

Динамика лабораторных показателей в каждой группе представлена в табл. 3 и 4.

Анализ динамики лабораторных показателей первой группы показал статистически значимое снижение исследуемых параметров на всех этапах наблюдения (см. табл. 3).

Лабораторные показатели ОПП (мочевина, креатинин) у больных второй группы повышались на восьмые сутки динамического наблюдения, несмотря на проводимую терапию, включая ЭД (см. табл. 4). Динамика других лабораторных показателей у больных второй группы не отличалась от таковой больных первой группы (см. табл. 3, 4).

Как правило, РМ ассоциируется с тяжелыми физическими нагрузками, травмами, лекарственными препаратами, метаболическими нарушениями и наследственными дефектами

Динамика лабораторных показателей у всех обследованных больных

Показатель	Этапы исследования				p			
	Поступление	Вторые сутки	Четвертые сутки	Восьмые сутки	(1–2)	(2–3)	(3–4)	(1–4)
Креатинин, мкмоль/л	223.5 ± 98	198.8 ± 90.7	157 ± 71.0	124.3 ± 74.1	0.133	0.001	0.029	< 0.001
Мочевина, ммоль/л	20.2 ± 8.4	18.5 ± 7.6	17 ± 7.8	15.9 ± 9.1	0.287	0.386	0.446	0.027
ПКТ, нг/мл	14.0 (3.5–54)	8.5 (2.0–29.5)	4.9 (1.0–18.6)	2.0 (0.5–6.1)	0.004	0.044	0.241	0.041
СРБ, мг/л	251.0 (112.0–325)	159.0 (85.3–248.8)	73.5 (40.7–150.5)	73.5 (24.5–132.2)	0.137	< 0.001	0.346	0.003
КФК, ЕД/л	1528 (728.5–2355)	1165.5 (525.7–1913.2)	555 (261.5–707)	225 (98.7–395.2)	0.05	0.002	0.002	0.001
МГ, нг/мл	2345 (1502–3730)	1602 (1180–1924)	761 (590–2642)	927 (431–1532)	0.022	0.068	0.285	0.043
Лактат, ммоль/л	3.0 (2.2–4.2)	2.2 (1.9–2.7)	1.8 (1.3–2.8)	1.4 (1.0–1.6)	0.018	0.48	0.5	0.028

Примечание. ПКТ – прокальцитонин, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, МГ – миоглобин. Данные в таблице для выборок с нормальным распределением представлены в виде средних значений: $M \pm SD$ (95%-ный доверительный интервал). Для выборок, которые отличались от нормальных значений, данные представлены при помощи медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Для выборок показателей креатинина и мочевины крови с нормальным распределением использовали Т-критерий для оценки динамики (среди всех больных), для остальных показателей использовали непараметрический тест Уилкоксона для связанных (парных) выборок. Жирным шрифтом выделены достоверно значимые значения ($p < 0.05$).

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей выписанных больных

Показатель	Этапы исследования				p			
	Поступление	Вторые сутки	Четвертые сутки	Восьмые сутки	(1–2)	(2–3)	(3–4)	(1–4)
Креатинин, мкмоль/л	217.5 ± 104.5	178.9 ± 81.6	137.8 ± 64.4	107.2 ± 65.3	0.019	0.009	0.02	< 0.001
Мочевина, ммоль/л	19.1 ± 8.3	18.2 ± 7.8	17.2 ± 8.7	15.0 ± 8.1	0.582	0.529	0.08	0.06
ПКТ, нг/мл	11.0 (2.5–20.1)	6.0 (1.0–11.5)	3.4 (1.0–6.0)	2.0 (0.3–5.1)	0.002	0.008	0.05	0.021
СРБ, мг/л	263.0 (86.0–359.5)	144.0 (71.5–202.0)	61.0 (19.5–107.5)	54.5 (21.5–120.5)	0.087	0.002	0.666	0.006
КФК, ЕД/л	1870 (1502–3730)	1185 (657–1584)	483 (262–619)	225 (115–426)	0.004	0.002	0.005	0.002
МГ, нг/мл	2516 (1502–4020)	1412 (901–2530)	762.5 (530–3582)	964	0.028	0.109	0.655	0.109
Лактат, ммоль/л	2.9 (2.2–3.4)	1.9 (1.7–2.4)	1.8 (0.9–1.9)	1.4 (1.0–1.7)	0.005	0.017	0.6	0.046

Примечание. ПКТ – прокальцитонин, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, МГ – миоглобин. Данные в таблице для выборок с нормальным распределением представлены в виде средних значений: $M \pm SD$ (95%-ный доверительный интервал).

Для выборок, которые отличались от нормальных значений, данные представлены при помощи медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для выборок показателей креатинина и мочевины крови с нормальным распределением использовали Т-критерий для оценки динамики (среди всех больных). Для остальных показателей использовали непараметрический тест Уилкоксона для связанных (парных) выборок. Жирным шрифтом выделены достоверно значимые значения ($p < 0.05$).

мышечных ферментов. Однако анализ литературы показывает, что на фоне инфекции у 5% больных возможно развитие РМ [1, 3].

Лабораторные признаки РМ, к которым в первую очередь относится КФК, выявляются у части больных сепсисом. По данным, представленным А. Betrosian (1999) и А.А. Кумаг и соавт. (2009), РМ и повышение КФК как маркера РМ у больных сепсисом диагностировались в 7.1 и 47.5% случаев соответственно [1, 3]. Наш ретроспективный анализ показателей больных сепсисом в ОРИТ показал, что у 26 (27.4%) из 95 больных наблюдалась картина САРМ. Эти результаты объясняются двумя положениями. Во-первых, изменились критерии классификации и диагностики сепсиса со времени

публикации обсуждаемых работ, во-вторых, повысилась осторожность врачей в отношении развития РМ у больных реанимационного профиля.

В нашем исследовании основным очагом сепсиса были легкие (38.5%), что соответствует литературным данным, представленным ранее [1, 3, 14], на втором месте была мочеполовая система (30.8%) (см. табл. 1). По результатам бактериологического исследования, преобладала грамотрицательная флора. У 7.7% больных РМ возник на фоне новой коронавирусной инфекции (см. табл. 1).

Накопленный нами опыт применения системы CytoSorb® во время лечения сепсиса и РМ позволил эффективно использовать ее у больных с САРМ.

Как было отмечено ранее, тяжесть состояния по шкале SOFA составляла 10.3 ± 0.8 балла, что соответствовало прогнозируемой летальности 69%. Применение ЭД, включая сорбционную методику, позволило снизить прогнозируемую летальность на 30.5% (28-е сутки) и на 19% (внутрибольничная) соответственно.

Первоначально УЗИ проводили для оценки состояния магистральных сосудов, принимая во внимание высокие значения КФК и МГ. У данной группы больных УЗИ не подтвердило наличие тромбоза магистральных сосудов. Однако отмечалась УЗ-картина, характерная для миолиза мышц, которую мы видели ранее у больных РМ различной этиологии [13].

Необходимо отметить, что развитие и прогрессирование САРМ утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз.

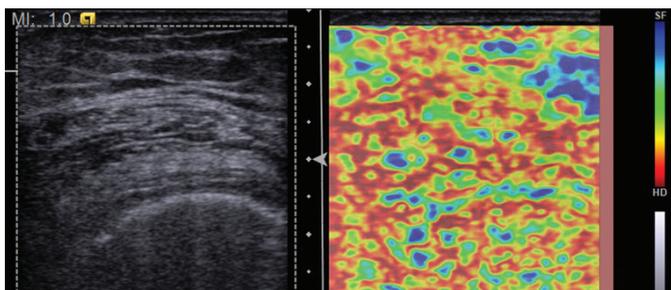


Рис. 1. УЗИ четырехглавой мышцы в острой фазе развития РМ. Режим компрессионной СЭГ, эластичное окрашивание мышцы (отображаемое зеленым цветом) с наличием высокоэластичных зон (отображенных красным цветом)

Динамика лабораторных показателей умерших больных

Показатели	Этапы исследования				P			
	Поступление	Вторые сутки	Четвертые сутки	Восьмые сутки	(1–2)	(2–3)	(3–4)	(1–4)
Креатинин, мкмоль/л	204.5 (172.0–318.8)	197.5 (154.5–271.0)	209.0 (142.0–252.0)	227.0	0.346	0.063	0.655	0.180
Мочевина, ммоль/л	19.5 (15.4–30.0)	191 (13.7–24.5)	17.7 (12.2–19.2)	20.75	0.374	0.612	0.180	0.180
ПКТ, нг/мл	22.5 (4.4–85.8)	10.0 (3.0–54.0)	17.4 (3.2–39)	12.5	0.182	0.866	0.317	0.655
СРБ, мг/л	244.5 (100–300)	248 (100–300)	91 (68–178)	119	0.929	0.046	0.180	0.180
КФК, ЕД/л	1244 (543–2055)	912 (403–2346)	702 (294–1627)	232,5	0.790	0.237	0.180	0.180
МГ, нг/мл	2259 (1442–3383.8)	1692 (1320–2128)	728	431	0.273	–	–	0.180
Лактат, ммоль/л	3.3 (2.2–4.5)	2.7 (1.9–4.8)	3.1 (1.7–8.1)	1.05	0.441	0.273	–	–

Примечание. ПКТ – прокальцитонин, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, МГ – миоглобин. Данные в таблице описывали при помощи медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Использовали непараметрический тест Уилкоксона для связанных (парных) выборок для всех лабораторных показателей крови (выборки, отличные от нормального распределения). Жирным шрифтом выделены достоверно значимые значения ($p < 0.05$).

Это связано с тем, что продукты РМ, в первую очередь МГ, способны потенцировать действие медиаторов воспаления и ускорять развитие ОПП. Кроме этого, нами были отмечены дополнительные предикторы неблагоприятного исхода у больных с САРМ: возраст > 72 лет (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0.52–0.93; $p = 0.05$), повышение ПКТ на четвертые сутки терапии, включая ЭД (95% ДИ 0.54–0.99; $p = 0.049$), SOFA > 9 баллов (95% ДИ 0.55–0.97; $p = 0.026$), исходная потребность в норадреналине > 0.35 мкг/кг/мин (95% ДИ 0.62–1.0; $p = 0.031$).

Полученные нами результаты следует считать предварительными. САРМ является серьезной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Заключение

Повышение КФК и МГ у больных с сепсисом служит поводом для расширенного поиска, целью которого является подтверждение или исключение РМ. Как правило, больные в ОРИТ не могут предъявлять жалобы на мышечные боли, мышечную слабость из-за тяжести состояния. Поэтому при отсутствии видимых следов повреждений мышц трудно заподозрить развитие САРМ. В данном случае УЗИ четырехглавой мышцы бедра позволяет определить причину повышения МГ и КФК в сыворотке крови и правильно построить лечебную тактику, а также оценить динамику изменения структуры мышц на фоне проводимого лечения у больных с сепсисом.

Включение системы CytoSorb[®] как метода ЭД не было случайным. Эффективность схемы ЭД (комбинация ГДФ+ГС или ГС), на наш взгляд, заключается в возможности элиминации широкого спектра токсинов с молекулярной массой до 55 кДа. Это позволяет эффективно снижать концентрацию КФК и МГ у данной категории больных.

Таким образом, применение сорбционной методики самостоятельно (при отсутствии ОПП или органной дисфункции) или в экстракорпоральном контуре ГДФ у больных с САРМ позволяет не только элиминировать провоспалительные цитокины и продукты РМ, но и добиваться снижения летальности. Скрининговое УЗИ четырехглавой мышцы бедра дает возможность подтвердить наличие САРМ, что позволяет оптимизировать интенсивную терапию, то есть провести правильную и своевременную коррекцию тактики и выбора методов лечения больных с САРМ.

Литература

1. Kumar A.A. et al. Rhabdomyolysis in community acquired bacterial sepsis – a retrospective cohort study // PLoS One. – 2009. – V. 4. – № 9. – P. e7182.

- Lee I.H. et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with Salmonella infection: a report of 2 cases // Am J Case Rep. – 2022. – V. 23. – P. e936407-1.
- Betrosian A. et al. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis // Int Care Med. – 1999. – V. 25. – P. 469–474.
- Alaygut D. et al. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood // World J Clin Pediatr. – 2017. – V. 6. – № 4. – P. 161.
- 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. – № 2. – P. 329–338.
- Кутепов Д.Е. и др. Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 22–28. [Kutepov D.E. et al. Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review) // Laboratory Service. – 2019. – V. 8. – № 4. – P. 22–28. In Russian].
- Shang J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // PNAS. – 2020. – V. 117. – № 21. – P. 11727–11734.
- Bosch X. et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury // N Engl J Med. – 2009. – V. 361. – № 1. – P. 62–72.
- Baines C.P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2011. – V. 16. – № 3-4. – P. 239–243.
- Brown C.V.R. et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? // J Trauma. – 2004. – V. 56. – № 6. – P. 1191–1196.
- Huerta-Alardín A.L. et al. Bench-to bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians // Crit Care. – 2004. – V. 9. – P. 1–12.
- Федорова А.А. и др. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 102–109. [Fedorova A.A. et al. Rhabdomyolysis: what's new in diagnosis and treatment? // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. – 2020. – № 2. – P. 102–109. In Russian].
- Бояринцев В.В. и др. Рабдомиолиз. Междисциплинарный подход. – 2023. [Boyarintsev V.V. et al. Rhabdomyolysis. Interdisciplinary approach. – 2023. In Russian].
- Garcia M.C. et al. Rhabdomyolysis associated with pneumococcal pneumonia: an early clinical indicator of increased morbidity? // Tenn Med. – 2002. – V. 95. – № 2. – P. 67–69.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ В ТРАВМОЦЕНТРЕ ПЕРВОГО УРОВНЯ

Я.В. Гаврищук^{1,3*}, В.А. Мануковский^{1,2}, Е.А. Колчанов^{1,2,3}, А.Н. Тулупов¹, А.Е. Демко¹, И.В. Кажанов^{1,2}

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BLUNT SOLID ORGANS INJURIES IN A LEVEL I TRAUMA CENTER

Ya.V. Gavrishchuk^{1,3*}, V.A. Manukovsky^{1,2}, E.A. Kolchanov^{1,2,3}, A.N. Tulupov¹, A.E. Demko¹, I.V. Kazhanov^{1,2}

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

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

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

* E-mail: gavyaros@mail.ru

Аннотация

Применение интервенционных лучевых методов привело к широкому внедрению в клиническую практику рентгенохирургических методов лечения, но на данный момент имеется недостаточно данных об их эффективности при закрытой травме паренхиматозных органов живота. **Цель** – анализ результатов лечения пострадавших с закрытой травмой паренхиматозных органов живота с использованием высокотехнологических гибридных диагностических и хирургических технологий. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения 213 гемодинамически стабильных пострадавших с закрытыми повреждениями паренхиматозных органов живота при изолированной и сочетанной травме в травматологическом центре первого уровня в период с января 2014 по сентябрь 2022 г. При поступлении для выявления признаков повреждений паренхиматозных органов проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) по протоколу FAST. Повреждения органов оценивали по шкалам объективной оценки тяжести AIS, ISS, Ю.Н. Цибина, ВПХ-П, тяжесть состояния – по шкале ВПХ-СП. Степень повреждения органов определяли по шкале AAST. В основную группу вошли 118 пострадавших, которым кроме УЗИ выполняли компьютерную томографию (КТ) с контрастированием и при наличии признаков повреждения сосудов использовали ангиографию и эмболизацию поврежденного сосуда. Контрольную группу составили 95 пострадавших, получавших традиционную диагностику и лечение: проведение УЗИ, лапароцентеза и лапаротомии. Группы были сопоставимы по тяжести травмы и тяжести состояния. Результаты лечения оценивали по показателям количества открытых операций, частоте осложнений, длительности госпитализации, летальности. **Результаты.** В основной группе отмечено снижение количества выполняемых лапароскопий и лапаротомий с помощью неоперативных и эндоваскулярных методов лечения. Спленэктомии были выполнены в основной группе у 18 (30%), в контрольной – у 44 (84.6%) пациентов ($p < 0.001$). Успешное консервативное лечение проведено у 48.3% пациентов в основной группе в сравнении с 12.6% в контрольной ($p < 0.001$). При повреждении селезенки только в основной группе удалось провести консервативное лечение (55% больных). При повреждении печени консервативное лечение было проведено у 44.7% в основной группе в сравнении с 9.7% в контрольной ($p < 0.001$). Эндоваскулярное лечение при травме селезенки проведено 9 (15%) пациентам, печени – 1 (2.1%), при травме почки – 1 (3.0%) пациенту. В основной группе отмечено существенно меньшее количество местных осложнений по сравнению с контрольной группой ($p = 0.003$). По частоте висцеральных и генерализованных осложнений, длительности госпитализаций, а также по летальности статистически значимых различий выявлено не было. Общая летальность составила 10.3%, ее причины: инфаркты, ТЭЛА, тяжелый сепсис. **Заключение.** Применение КТ с контрастированием и рентгенохирургическими методами лечения у гемодинамически стабильных пациентов с повреждениями паренхиматозных органов было эффективно: отмечено достоверное снижение количества лапароскопий, лапаротомий и местных осложнений при их использовании по сравнению с традиционной тактикой.

Ключевые слова: закрытая травма живота, повреждение паренхиматозных органов, ангиоэмболизация, неоперативное лечение, органосохраняющее лечение.

Abstract

Interventional radiology has promoted a widespread implementation of minimally invasive treatment into clinical practice; however, currently there is not enough data confirming its effectiveness in patients with blunt abdominal solid organ injuries. **Purpose.** To analyze outcomes in patients with blunt abdominal solid organs injuries treated with high-tech hybrid diagnostic and surgical technologies. **Materials and methods.** The researchers analyzed outcomes in 213 hemodynamically stable patients with blunt abdominal solid organ injuries having isolated and combined traumas in a level I trauma center from January 2014 till September 2022. Upon admission, ultrasound examination by FAST protocol was made to identify signs of parenchymal organ injuries. Injury severity was rated with scales for objective assessment: AIS, ISS, Yu.N. Tsybin's scale, scale of military field surgery (VPH-P, VPH-SP). Severity of organ injury was rated using AAST scale. The main group included 118 patients who, in addition to ultrasound examination, had computed tomography (CT) with contrasting agent; and in case of vascular injury, angiography and embolization of injured vessels were added. The control group

consisted of 95 patients who were diagnosed and treated with the traditional approach: ultrasound, laparocentesis and laparotomy. The groups were comparable in terms of injury severity and patient's condition. Outcomes of treatment were assessed with the number of open surgeries, rate of complications, length of hospital stay and mortality rate. **Results.** In the main group, there were less number of laparoscopies and laparotomies due to non-operative and endovascular methods. For example, splenectomy was performed in 18 (30%) patients from the main group and in 44 (84.6%) patients from the control group ($p < 0.001$). Successful non-surgical treatment was registered in 48.3% of patients from the main group versus 12.6% from the control group ($p < 0.001$). In spleen injury, non-operative management (NOM) was effective only in the main group (55%). In liver injury, NOM was prescribed to 44.7% of patients from the main group, while only to 9.7% from the control group ($p < 0.001$). Endovascular treatment in spleen injury was made to 9 (15%) patients; in liver injury – 1 (2.1%) patient; in kidney injury – 1 (3.0%) patient. Much less number of local complications was registered in the main group compared to the control group ($p = 0.003$). There were no statistically significant differences in the frequency of visceral and generalized complications, duration of hospitalization and mortality. The overall mortality rate was 10.3%; its basic causes were: heart attacks, pulmonary embolism, severe sepsis. **Conclusion.** Contrast-enhanced CT and X-ray surgical techniques in managing hemodynamically stable patients with parenchymal organs injuries were effective; they promoted a significant reduction of laparoscopies, laparotomies and local complications, if to compare to traditional protocols of treatment.

Key words: blunt abdominal trauma, solid organs injury, angioembolization, non-operative management, organ-preserving treatment.

Ссылка для цитирования: Гавришук Я.В., Мануковский В.А., Колчанов Е.А., Тулупов А.Н., Демко А.Е., Кажанов И.В. Оптимизация диагностики и лечения пострадавших с закрытой травмой паренхиматозных органов в травмоцентре первого уровня. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 28–33.

На травму живота приходится от 1.5 до 38% всех травм [1–5]. От 20 до 40% из них сопровождаются повреждениями паренхиматозных органов. По данным разных источников, чаще всего встречается повреждения селезенки и печени: до 50 и 45% соответственно, почек – от 1 до 5% [4–13], поджелудочной железы (ПЖЖ) – от 0.2 до 12% [14–16]. Изолированная и сочетанная травма живота из-за тяжести повреждений внутренних органов и трудностей в диагностике сопровождается высокой частотой осложнений и летальности: 35–83% и 6.5–73% соответственно [1, 3, 5, 12, 13, 17].

В XX в. открытая хирургия была методом выбора лечения закрытых повреждений живота. Первые публикации об успешных случаях неоперативного лечения повреждений паренхиматозных органов живота при закрытой травме были в начале XX в. [18, 19]. В конце XX в. был предложен и разработан алгоритм неоперативного лечения травм селезенки [20–22]. С целью определения характера повреждения органов живота с 1981 г. стали чаще использовать компьютерную томографическую ангиографию, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью [23, 24].

В последние десятилетия активно используется тактика неоперативного (НОМ) и минимально инвазивного лечения повреждений паренхиматозных органов с применением рентгенэндоваскулярных методов. Первые клинические рекомендации по консервативному и минимально инвазивному лечению закрытых травм живота опубликованы в 2002 г. [25].

Цель исследования – анализ результатов лечения пострадавших с закрытой травмой паренхиматозных органов живота с использованием высокотехнологических гибридных диагностических и хирургических технологий.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 213 пострадавших с закрытыми повреждениями паренхиматозных органов живота при изолированной и сочетанной травме в травматологическом центре первого уровня (СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе) в период с января 2014 по сентябрь 2022 г. В основную группу (январь 2018 – сентябрь 2022) вошли 118 пострадавших, которым диагностику и лечение проводили по разработанному алгоритму (рис. 1). Контрольную группу составили 95 пострадавших (с января 2014 по декабрь 2017 г.), получавших традиционное лечение.

При поступлении пострадавшим выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) по протоколу FAST (Focus Assessment Sonography for Trauma) [26] с использованием аппарата Samsung MySono U6 (Samsung Medison Co. Ltd., Корея). Повреждения органов оценивали по шкалам объективной оценки тяжести AIS (Abbreviated Injury Scale), ISS (Injury Severity Score), Ю.Н. Цибина (1976), ВПХ-П (ВПХ – военно-полевая хирургия, П – повреждение), а также тяжесть состояния – по шкале ВПХ-СП (С – состояние, П – при поступлении). Степень повреждения органов определяли по шкале AAST (American Association for the Surgery of Trauma).

При выявлении признаков повреждений паренхиматозных органов или свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ в основной группе пострадавшим с целью определения характера повреждений и расчета объема гемоперитонеума выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с парентеральным введением контраста на аппарате Aquilion prime 160 (Toshiba Co., Япония).

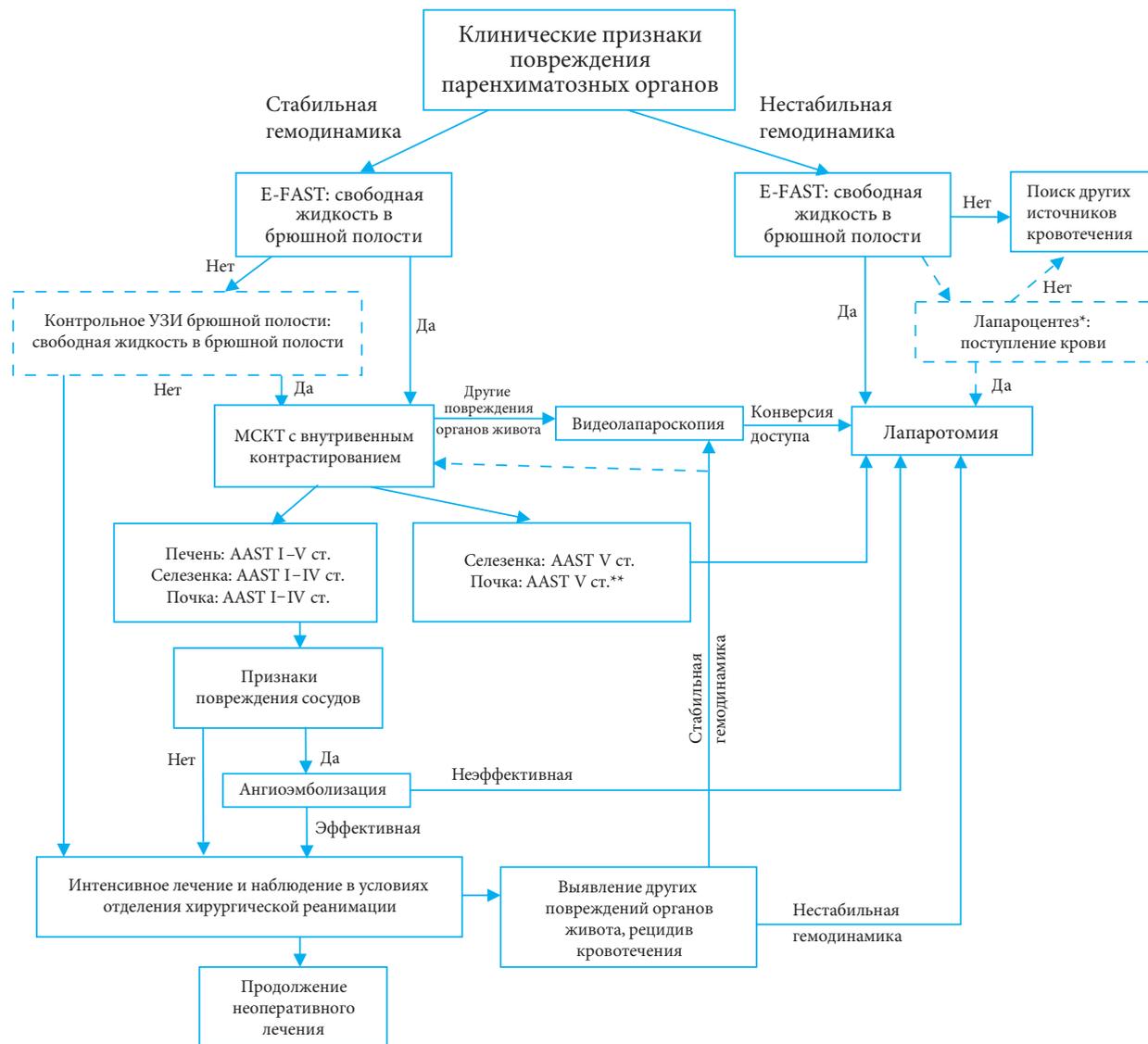
Рентгенхирургические методы лечения использовали с помощью сериографа Allura FD20 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Нидерланды) при наличии признаков повреждения сосудов, таких как экстравазация контрастного вещества, обрыв контрастирования или формирование ложной аневризмы.

Со стабильной гемодинамикой расценивали пациентов с уровнем систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше, положительным ответом на интенсивное лечение, отсутствием вазопрессорной терапии.

Выполняли лапароцентез у пострадавших с нестабильной гемодинамикой, а также при наличии обширной подкожной эмфиземы или при сомнительных признаках наличия свободной жидкости по УЗИ. При отсутствии продолжающегося внутрибрюшного, забрюшинного кровотечения использовали тактику консервативного лечения по предложенному алгоритму.

У пострадавших с повреждением паренхиматозных органов объем гемоперитонеума при поступлении оценивали с помощью УЗИ, МСКТ с контрастным усилением [23] и с использованием расчетной формулы FIPF (Free Intrapertoneum Fluid), предложенной P. Vaque и др. [27].

При подозрении на повреждение полых органов и диафрагмы по клиническим и инструментальным данным



* При нестабильной гемодинамике, при исключении других жизнеугрожающих источников продолжающегося кровотечения, отсутствии достоверных признаков наличия свободной жидкости в брюшной полости, невозможности выполнения УЗИ живота рекомендовано выполнение лапароцентеза.
 ** При краевом повреждении почечной артерии, стабильной гемодинамике и технической возможности – рассмотрение вопроса о постановке стент-графта.

Рис. 1. Лечебно-диагностический алгоритм при закрытых повреждениях паренхиматозных органов живота

пациентам со стабильной гемодинамикой выполняли видеолапароскопию.

При продолжающемся внутрибрюшном кровотечении или признаках перитонита гемодинамически нестабильным пациентам в неотложном порядке производили лапаротомию.

Традиционная тактика диагностики и лечения, использованная в контрольной группе, включала проведение УЗИ, лапароцентеза и лапаротомии независимо от гемодинамики и объема гемоперитонеума.

Результаты лечения оценивали по показателям количества открытых операций, частоте осложнений, длительности госпитализации, летальности.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США). Статистический анализ проводили с использованием программы Jamovi (Версия 2.3, <https://www.jamovi.org>).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (P_{25} ; P_{75}). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей использовали U-критерий Манна – Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна – Уитни сравнивали с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, различия считали статистически значимыми. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и Правилами клинической практики в Российской Федерации (при-

Таблица 1

Характеристика групп исследования

Показатель	Основная группа, (n=118)	Контрольная группа, (n=95)	p
Пол:			0.338
■ муж., абс. (%)	79 (66.9)	69 (72.6)	
■ жен., абс. (%)	39 (33.1)	26 (27.4)	
Тяжесть травмы живота по AIS, баллы (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	3 (2.0; 3.0)	2 (2.0; 3.0)	0.262
Тяжесть травмы по шкале ISS, баллы (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	24.0 (18.0; 33.0)	25.5 (18.8; 30.3)	0.843
Тяжесть травмы по шкале Ю.Н. Цибина, баллы (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	9.3 (6.0; 12.4)	10.1 (6.1; 14.1)	0.079
Тяжесть повреждения по шкале ВПХ-П, баллы (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	4.0 (2.05; 10.5)	5.25 (2.20; 13.1)	0.399
Тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП, баллы (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	17.0 (14.0; 21.0)	18.0 (16.0; 21.5)	0.329

Примечание. Достоверность различий средних величин рассчитывали с помощью U-критерия Манна – Уитни и χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Распределение пострадавших в зависимости от степени повреждения органов живота по шкале AAST

Степень повреждения	Количество пострадавших с поврежденным органом					
	Повреждение селезенки		Повреждение печени		Повреждение почки	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Первая	13	15	14	22	15	15
Вторая	15	19	18	12	8	2
Третья	28	17	13	6	6	0
Четвертая	4	1	2	1	4	2
Пятая	–	–	–	–	–	–
Всего	60	52	47	41	33	19

Таблица 3

Сочетание повреждений паренхиматозных органов с травмами других органов живота, абс. (%)

Органы	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
	Селезенка		Печень		Почка	
Селезенка	–	–	7 (14.9)	13 (31.7)	7 (21.2)	7 (36.8)
Печень	7 (11.7)	13 (25)	–	–	8 (24.2)	–
Почка	7 (11.7)	4 (7.7)	8 (17.0)	–	–	–
ПЖЖ	5 (8.3)	7 (13.5)	5 (10.6)	3 (7.3)	1 (3.0)	1 (5.3)
Желудок	1 (1.7)	–	2 (4.3)	–	–	–
ДПК	1 (1.7)	–	1 (2.1)	1 (2.4)	1 (3.0)	–
Тонкая кишка	5 (8.3)	9 (17.3)	7 (14.9)	6 (14.6)	2 (6.1)	1 (5.3)
Толстая кишка	4 (6.7)	9 (17.3)	7 (14.9)	4 (9.8)	1 (3.0)	1 (5.3)
Мочевой пузырь	2 (3.3)	–	1 (2.1)	–	–	4 (21.1)

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка, ПЖЖ – поджелудочная железа.

каз Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 266) с получением письменного согласия пациента на участие в использовании данных и одобрено локальным этическим комитетом ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (протокол № 9 от 12 ноября 2020 г.).

Результаты и обсуждение

В противошоковую операционную НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе были доставлены в основном пострадавшие с повреждением паренхиматозных органов при закрытой травме живота после дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и кататравм (в основной группе: после кататравм – 52 (44.1%), ДТП – 41 (34.7%), после других причин – 25 (21.2%); в контрольной – 29 (30.5%), 52 (54.7%) и 14 (14.8%) пострадавших соответственно). Продолжительность догоспитального периода у пострадавших основной

группы составила 69 (54.8; 85.8) мин, контрольной – 72.5 (60.0; 90.0) мин ($p=0.466$).

Большинство пострадавших в исследуемых группах были мужчинами трудоспособного возраста. Возраст пациентов в основной группе составлял 33.5 (25.3; 43.8) года (от 18 до 74 лет), в контрольной – 35 (26.0; 44.0) лет (от 18 до 90 лет) ($p=0.516$). Различия между группами по тяжести травмы (по шкалам ISS, Ю.Н. Цибина, ВПХ-П, AIS), тяжести состояния (ВПХ-СП) были статистически незначимы (табл. 1).

Согласно данным, представленным в табл. 2, в обеих группах диагностировали повреждения преимущественно первой – третьей степени по шкале AAST.

При анализе данных было отмечено, что большинство пострадавших имели повреждения паренхиматозных органов в сочетании с повреждениями тонкой и толстой кишок (табл. 3). Изолированное повреждение селезенки при сочетанной и изолированной закрытой травме живота

Таблица 4

Распределение пострадавших в зависимости от вида лечения в основной (n = 118) и контрольной (n = 95) группах

Вид лечения	Неоперативное лечение		Эмболизация		Лапароцентез		Лапароскопия		Лапаротомия	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Количество случаев, n (%)	58 (49.2)	12 (12.6)	11 (9.3)	0 (0)	0 (0)	52 (54.7)	30 (25.4)	44 (46.3)	29 (24.6)	60 (63.2)
p	< 0.001		0.006		< 0.001		< 0.001		< 0.001	

Примечание. Достоверность различий определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 5

Осложнения и исходы лечения пострадавших

Показатель	Группа		p
	Основная группа (n = 118)	Контрольная группа (n = 95)	
Неинфекционные осложнения, абс. (%):			
▪ Острый инфаркт миокарда	1 (0.8)	3 (3.2)	0.473
▪ ТЭЛА	4 (3.4)	5 (5.3)	0.749
Инфекционные осложнения, абс. (%):			
▪ Местные	2 (1.7)	12 (12.6)	0.003
▪ Висцеральные	30 (25.4)	25 (26.3)	1.000
▪ Генерализованные	7 (5.9)	9 (9.5)	0.498
Продолжительность лечения выживших пострадавших, сутки (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	14.0 (10.0; 22.0)	16.0 (10.0; 25.5)	0.390
Летальные исходы, абс. (%)	10 (8.4)	12 (12.6)	0.283

в основной группе составило 39 (65%), печени – 26 (55.3%), почки – 16 (48.5%); в контрольной группе изолированное повреждение селезенки – 25 (48.1%), печени – 24 (58.5%), почки – 11 (57.9%).

Медиана объема гемоперитонеума у пациентов основной группы составила 400 мл с интерквартильным размахом от 300 до 700, в контрольной группе – 500 мл с интерквартильным размахом от 300 до 1000.

В ходе исследования были выявлены значимые различия видов лечения между группами (табл. 4). В основной группе была зарегистрирована частота лапароскопий (25.4 в сравнении с 46.3% в контрольной) и лапаротомий (24.6 в сравнении с 63.2% в контрольной). Лапароцентез, который использовали как диагностический метод при традиционной тактике, был заменен более точными высокотехнологическими лучевыми методами диагностики внутрибрюшных кровотечений.

Пострадавшим с повреждениями селезенки выполнено спленэктомия: в основной группе – 18 (30%), контрольной – 44 (84.6%), p < 0.001. Нефрэктомия была выполнена одному пострадавшему с повреждением почки четвертой степени в контрольной группе. В 44.7% пострадавшим с повреждением печени было применено неоперативное лечение, в контрольной группе – в 9.8% случаев (p < 0.001). Эндovasкулярное лечение чаще использовали при травме селезенки – 9 (15%) пострадавшим, при травме печени – 1 (2.1%), почки – 1 (3.0%) пострадавшему. В одном случае после эмболизации ствола селезеночной артерии была выполнена спленэктомия в связи с развитием инфаркта с формированием абсцесса селезенки. Двум пострадавшим с сочетанием повреждения паренхиматозных и полых органов лапароскопию и лапаротомию не выполняли в связи с наличием внебрюшинного повреждения мочевого пузыря

первой степени по AAST. Случаев одновременного повреждения трех паренхиматозных органов (печени, селезенки и почки) в данном наблюдении не было.

В контрольной группе отмечалось существенно большее количество местных осложнений по сравнению с основной группой (p = 0.003). В частоте висцеральных и генерализованных осложнений статистически значимых различий не было выявлено.

Летальный исход наступил в основной группе у 10, в контрольной – у 12 пострадавших. Ни одно из повреждений паренхиматозных органов не являлось непосредственной причиной наступления неблагоприятного исхода (табл. 5).

На основании полученных результатов исследования можно рекомендовать использование предложенного нами алгоритма диагностики и лечения пострадавших с закрытыми повреждениями паренхиматозных органов в травматологических центрах первого уровня.

Выводы

1. Предложенный алгоритм с использованием интервенционных методов диагностики и лечения гемодинамически стабильных пациентов с закрытой травмой паренхиматозных органов позволил достоверно снизить количество выполняемых традиционных оперативных вмешательств (p < 0.001), местных осложнений (p = 0.003) и спленэктомий (p < 0.001) по сравнению с традиционной тактикой.

2. Данный алгоритм позволил провести консервативное лечение 48.3% пациентов, при применении традиционной тактики оно было возможно только у 12.6% (p = 0.001).

3. При выявлении рентгенологических признаков повреждения артерий активное использование ангиографии

и селективной эмболизации у гемодинамически стабильных пациентов с закрытой травмой паренхиматозных органов продемонстрировало свою эффективность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

- Gönültaş F. et al. Analysis of risk factors of mortality in abdominal trauma // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2020. – V. 26. – №. 1. – P. 43–49. DOI: 10.14744/tjtes.2019.12147.
- Afifi I. et al. Blunt liver trauma: a descriptive analysis from a level I trauma center // *BMC Surg.* – 2018. – V. 18. – №. 1. – P. 1–9. DOI: 10.1186/s12893-018-0369-4.
- Costa G. et al. The epidemiology and clinical evaluation of abdominal trauma. An analysis of a multidisciplinary trauma registry // *Ann Ital Chir.* – 2010. – V. 81. – №. 2. – P. 95–102.
- Smith J. et al. Abdominal trauma: a disease in evolution // *ANZ J Surg.* – 2005. – V. 75. – №. 9. – P. 790–794. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03524.x.
- Ермолов А.С. и др. Абдоминальная травма: руководство для врачей. – М.: Издательский дом Видар, 2010. [Ermolov A.S. et al. Abdominal trauma: a guide for doctors. – Moscow: Vidar M publishing office, 2010. In Russian].
- Asensio J.A. et al. Abdominal vascular injuries. The trauma surgeon's challenge // *Ann Chir Gynaecol.* – 2000. – V. 89. – №. 1. – P. 71–78.
- Mehta N. et al. An experience with blunt abdominal trauma: evaluation, management and outcome // *Clin Pract* – 2014. – V. 4. – №. 2. – P. 599. DOI: 10.4081/cp.2014.599.
- Swaid F. et al. Concomitant hollow viscus injuries in patients with blunt hepatic and splenic injuries: an analysis of a National Trauma Registry database // *Injury.* – 2014. – V. 45. – №. 9. – P. 1409–1412. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.027.
- Wessells H. et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study // *J Trauma.* – 2003. – V. 54. – №. 3. – P. 423–430. DOI: 10.1097/01.ta.0000051932.28456.f4.
- Meng M.V. et al. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration // *World J Urol.* – 1999. – V. 17. – P. 71–77. DOI: 10.1007/s003450050109.
- Morey A.F. et al. Urotrauma: AUA guideline // *J Urol.* – 2014. – V. 192. – №. 2. – P. 327–335. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.004.
- Гавришук Я.В. и др. Возможности консервативного и малоинвазивного органосохраняющего лечения повреждений селезенки при закрытых травмах живота у взрослых // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2021. – Т. 180. – №. 4. – С. 18–27. [Gavrishuk Y.V. et al. Possibilities of non-operative and minimally invasive organ-preserving spleen injuries management in blunt abdominal injuries in adults // *Grekov's Bulletin of Surgery.* – 2021. – V. 180. – №. 4. – P. 18–27. In Russian]. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-4-18-27.
- Гавришук Я.В. и др. Диагностика и лечение повреждений почек при закрытых травмах и колото-резаных ранениях живота // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2022. – №. 9. – С. 56–64. [Gavrishchuk Ya.V. et al. Diagnosis and treatment of kidney damage following stab and blunt abdominal injuries // *Surgery. N.I. Pirogov Journal.* – 2022. – №. 9. – P. 56–64. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia202209156.
- Heuer M. et al. Pancreatic injury in 284 patients with severe abdominal trauma: outcome, course, and treatment algorithm // *Langenbeck's Arch.* – 2011. – V. 396. – P. 1067–1076. DOI: 10.1007/s00423-011-0836-1.
- Antonacci N. et al. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2011. – V. 18. – №. 2. – P. 195–201. DOI: 10.1007/s00534-010-0329-6.
- Bavishi D. et al. Management of pancreatic trauma in urban India: a multicenter study // *Ann Med Surg.* – 2022. – V. 78. – P. 103564. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103564
- Тулупов А.Н. и др. Закрытые повреждения живота: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Tulupov A.N. et al. Closed Abdominal Injuries. – Moscow: GEOTAR-Media, 2021. In Russian].
- Sargent J.C. Renal injuries // *J Urol.* – 1950. – V. 63. – №. 1. – P. 1–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)68727-5.
- Hinton J.W. Injuries to the abdominal viscera: their relative frequency and their management // *Ann Surg.* – 1929. – V. 90. – №. 3. – P. 351. DOI: 10.1097/00000658-192909000-00003.
- Mishalany H. Repair of the ruptured spleen // *J Pediatr Surg.* – 1974. – V. 9. – №. 2. – P. 175–178. DOI: 10.1016/s0022-3468(74)80117-x.
- Howman-Giles R. et al. Splenic trauma – nonoperative management and long-term follow-up by scintiscan // *J Pediatr Surg.* – 1978. – V. 13. – №. 2. – P. 121–126. DOI: 10.1016/s0022-3468(78)80002-5.
- Longo W.E. et al. Nonoperative management of adult blunt splenic trauma. Criteria for successful outcome // *Ann Surg.* – 1989. – V. 210. – №. 5. – P. 626. DOI: 10.1097/00000658-198911000-00010.
- Toombs B.D. et al. Computed tomography in blunt trauma // *Radiol Clin North Am.* – 1981. – V. 19. – №. 1. – P. 17–35.
- Oldham K.T. et al. Blunt liver injury in childhood: evolution of therapy and current perspective // *Surgery.* – 1986. – V. 100. – №. 3. – P. 542–549.
- Hoff W.S. et al. Practice management guidelines for the evaluation of blunt abdominal trauma: the east practice management guidelines work group // *J Trauma.* – 2002. – V. 53. – №. 3. – P. 602–615. DOI: 10.1097/00005373-200209000-00038.
- Gillman L.M. et al. Clinician performed resuscitative ultrasonography for the initial evaluation and resuscitation of trauma // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2009. – V. 17. – №. 1. – P. 1–14. DOI: 10.1186/1757-7241-17-34.
- Baque P. et al. A new method to approach exact hemoperitoneum volume in a splenic trauma model using ultrasonography // *Surg Radiol Anat.* – 2005. – V. 27. – P. 249–253. DOI: 10.1007/s00276-004-0307-2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Р.А. Пахомова¹, Л.В. Кочетова^{2*}, Г.Н. Гуликян³, В.В. Козлов⁴, И.Г. Репин⁵

¹ ФГБОУ ВО «Росбиотех», Москва

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

³ ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярска», Красноярск

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

⁵ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

THE EFFECTIVENESS OF MEMBRANE PROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS OF MODERATE SEVERITY

R.A. Pakhomova¹, L.V. Kochetova^{2*}, G.N. Gulikyan³, V.V. Kozlov⁴, I.G. Repin⁵

¹ ROSBIOTECH, Moscow, Russian Federation

² Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk Clinical Hospital "RZD-Medicine", Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁵ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

* E-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Аннотация

Цель – оценка влияния мембранопротекторов на лабораторные показатели и мембрану эритроцита больных острым панкреатитом (ОП) средней степени тяжести. **Материалы и методы.** В исследование были включены больные с диагнозом ОП средней степени тяжести. Контрольную группу составили 30 больных, получавших стандартное, общепринятое в России лечение ОП. В основную группу был включен 31 больной, которым дополнительно к стандартному лечению добавляли мембранопротектор этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс) 500 мг два раза в сутки в виде в/в инфузии. Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и объему поражения поджелудочной железы. Оценка клинико-лабораторных показателей и результатов атомно-силовой микроскопии (АСМ) эритроцитов выполняли при поступлении и на седьмой и 14-й день от начала лечения. **Результаты.** В основной группе по сравнению с контрольной отмечено статистически значимое снижение сахара, креатинина, мочевины, амилазы крови и амилазы мочи на седьмые и на 14-е сутки от начала лечения; при АСМ мембраны эритроцитов выявлено статистически значимое уменьшение глубины эрозий/язв на седьмые и 14-е сутки и количества эрозий/язв на 14-е сутки. Использование мембранопротекторов при лечении больных ОП продемонстрировало ранние сроки улучшения клинико-лабораторных показателей и восстановления целостности мембраны эритроцитов больных. **Заключение.** Применение мембранопротекторов при лечении ОП вполне правомочно считать патогенетически обоснованным методом лечения. Исследование морфологии эритроцита и его цитоскелета с помощью АСМ позволяет оценить эффективность выбранного метода лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит, мембранопротекторы, мембрана эритроцитов, консервативное лечение.

Abstract

Purpose. To assess the impact of membrane protectors at laboratory parameters and erythrocyte membrane in patients with acute pancreatitis (AP) of moderate severity. **Materials and methods.** Patients with diagnosed acute pancreatitis of moderate severity were enrolled in the trial. Patients from the control group (n=30) had standard treatment of acute pancreatitis generally accepted in Russia. Patients from the main group (n=31) were prescribed membrane protector Ethylmethylhydroxypyridine succinate (Neurox) 500 mg twice a day i/v in addition to standard treatment. Both groups were comparable in age, disease severity and pancreatic lesion extension. Clinical and laboratory findings and results of atomic force microscopy (AFM) of erythrocytes were registered on admission and on days 7 and 14 after the therapy start. **Results.** In the main group: statistically significant decrease in sugar, creatinine, urea, blood amylase and urine amylase were registered on days 7 and 14 of treatment; AFM analysis of the erythrocyte membrane showed a statistically significant decrease in erosion/ulcer depth on days 7 and 14 and in the number of erosions/ulcers on day 14. In the control group: there was no significant decrease in laboratory parameters and improvement in the integrity of erythrocyte membrane on days 7 and 14. Membrane protectors applied in the treatment of AP patients promoted early improvement of clinical and laboratory parameters and restoration of erythrocyte membrane integrity in AP patients. **Conclusion.** Membrane protectors in patients with acute pancreatitis are considered to be a pathogenetically substantiated method of treatment. AFM technique, which allows to study erythrocyte morphology and cytoskeleton, confirms the effectiveness of the described technique.

Key words: acute pancreatitis, membrane protectors, erythrocyte membrane, conservative treatment.

Ссылка для цитирования: Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Гуликян Г.Н., Козлов В.В., Репин И.Г. Эффективность мембранопротекторной терапии у пациентов с острым панкреатитом средней степени тяжести. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 34–38.

Введение

Несмотря на то что история исследования острого панкреатита (ОП) насчитывает более 100 лет, до настоящего времени обсуждаются вопросы диагностической и лечебной тактики.

Проблема диагностики тяжести ОП, особенно на ранних стадиях его развития, является одной из самых актуальных в современной экстренной хирургии. Важность данной проблемы обусловлена тем, что, несмотря на большое количество исследований, использование современных диагностических приемов и методов лечения, включающих мини-инвазивные хирургические технологии, заболеваемость и смертность при ОП остается достаточно высокой. ОП болеют чаще всего лица трудоспособного возраста, поэтому ОП стал не только медицинской, но и серьезной социально-экономической проблемой [1–3].

Имеется большое число теорий этиопатогенеза ОП, что свидетельствует о трудностях выявления конкретной причины, вызывающей это тяжелое заболевание, и неэффективности лечебной тактики, выбираемой при лечении ОП. Все это определяет необходимость поиска новых средств как купирования ОП, так и выбора способа оценки его тяжести и метода оперативного лечения [4–8].

Панкреонекроз формируется в первые 24–36 часов от начала заболевания. Главную роль при этом играют процессы активации липопероксидации и запуск анаэробного гликолиза, а тяжесть острого панкреатита определяет активность процессов перекисного окисления липидов. Современные экспериментальные и клинические исследования показали, что важным фактором развития гистобиохимических изменений в поджелудочной железе при ОП является разбалансировка между активацией процессов свободнорадикального окисления и реакцией со стороны антиоксидантной защиты организма, то есть в организме развивается «оксидантный» стресс [11–13].

«Оксидантный» стресс и вызванные им метаболические нарушения изменяют мембрану клетки и ее морфологию, что обусловлено увеличением количества свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов. Известно, что к метаболическим нарушениям в первую очередь чувствительны мембрана и цитоскелет эритроцита, причем характер изменения формы эритроцита и его цитоскелета напрямую зависит от патологии, вызвавшей эти изменения.

Достаточно четкое представление о состоянии клеток и их цитоскелета дает сканирующая зондовая микроскопия. Атомно-силовая микроскопия (АСМ) позволяет оценить не только морфологию клеток, но и их биофизические свойства. Поскольку лечебная тактика при ОП должна быть направлена на «обрыв» ведущих патогенетических механизмов, вызывающих панкреонекроз, для оценки эффективности современных методов лечения вполне правомочно использовать АСМ [14–16].

Основными задачами комплексного лечения пациентов при деструкции поджелудочной железы являются стимуляция репаративных процессов и сохранение функционально активных участков железы. Таким образом, применение мембранопротекторов вполне правомочно и относится к одним из патогенетических методов лечения [2, 10–12].

Приведенные выше аргументы свидетельствуют о том, что поиск новых методов лечения и критериев, определяющих его эффективность, остается востребованным и до настоящего времени.

Материалы и методы

Тяжесть острого панкреатита диагностировали на основании клинических данных, клинико-лабораторных показателей и подтверждали инструментальными методами исследования. Для оценки тяжести состояния больного применяли шкалу Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Классификацию острого панкреатита выполняли на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по острому панкреатиту (2020). Оценка тяжести ОП и возможный прогноз течения заболевания в приемном покое выполняли по шкале критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе, 2006 г.).

Диагноз «острый панкреатит средней степени тяжести» ставили при условии, если у больного имелось не менее двух и не более четырех признаков по шкале первичной экспресс-оценки тяжести ОП. Шкалу SOFA применяли с целью оценки полиорганной дисфункции. На проведение диагностических приемов и лечебного комплекса все больные подписывали добровольное письменное согласие.

Объектом исследования был 61 больной в возрасте от 23 до 79 лет. Средний возраст больных основной группы (31 человек) составил 41.8 ± 10.4 года, контрольной группы (30 человек) – 44.3 ± 12.6 года. Группы были сопоставимы по тяжести ОП и возрасту.

Пациенты контрольной группы получали стандартное, общепринятое в России лечение острого панкреатита, включающее голод, аспирацию содержимого желудка, ненаркотические анальгетики, местную гипотермию по возможности, спазмолитики, ингибиторы панкреатической секреции, инфузионную терапию, не превышающую 40 мл на 1 кг массы тела.

В основной группе больным дополнительно к стандартному лечению был добавлен мембранопротектор этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс) 500 мг два раза в сутки в виде в/в инфузии.

Всем больным при поступлении и на седьмой и 14-й день от начала лечения проводили клинико-лабораторные исследования, а также исследование структурно-функциональных свойств эритроцитов при помощи АСМ. АСМ эритроцитов проводили на атомно-силовом микроскопе Integra Aura (NT-MDT, Россия). Методика атомно-силовой микроскопии описана в ранее опубликованных работах [15, 16].

На все исследования были получены протоколы этического комитета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», разрешающие проведение исследований. Все больные обследованы согласно клиническим рекомендациям, утвержденным МЗ РФ.

При статистическом анализе использовали рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Анализ нормальности распределения в группах с численностью менее 50 проводили по критерию Шапиро – Уилка. Сравнение двух независимых групп по парам выполняли по критерию Манна – Уитни (U). Оценка значимости изменений исследуемых параметров после лечения выполняли при помощи критерия Уилкоксона (Z). Значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Динамика клинических и биохимических показателей крови больных острым панкреатитом в основной (n = 31) и контрольной (n = 30) группах на фоне лечения

Показатель	При поступлении		Седьмые сутки от начала лечения		14-е сутки от начала лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Общий белок	74.3±4.3	72.4±3.6	53.7±4.2	58.3±4.1*	69.6±4.1	61.7±5.9*
Сахар крови	8.6±0.6	8.7±0.4	8.6±0.6	7.8±0.7*	7.6±0.6	5.9±0.4*
Креатинин	136.7±12.4	131.8±10.4	110.9±9.6	92.7±8.2*	97.8±8.3	88.4±6.7*
Мочевина	7.9±0.6	7.8±0.5	7.6±0.5	6.8±0.3*	7.1±0.5	6.5±0.3*
Амилаза крови	556.9±135.4	497.3±109.2	456.8±62.8	358.9±52.7*	326.8±24.8	123.4±36.7*
Амилаза мочи	2356±815.4	2176±635.9	2009±246.8	1123.5±135.9*	594.6±71.4	348.2±62.8*
Гемоглобин	182.7±4.1	178.8±5.3	100.7±2.8	102.7±5.7	146.8±4.4	110.8±3.8*
СОЭ	25.83±3.9	27.6±4.2	21.9±3.6	19.7±4.3*	19.7±2.7	15.7±3.1*
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	17.1±0.7	16.9±0.5	17.2±2.1	16.4±0.8	16.5±0.4	13.5±0.6*
Лимфоциты, абс	50.4±2.3	49.7±1.7	36.7±3.5	32.7±1.2*	41.2±1.3	35.7±1.7*
Моноциты, абс	7.1±0.6	7.2±0.5	8.1±0.5	8.6±0.6*	9.1±0.4	8.8±0.6*
Палочкоядерные нейтрофилы, абс	2.8±0.7	3.1±0.6	7.9±3.2	6.5±1.7*	0.634±0.1	3.2±0.4
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	305.4±40.6	288.5±33.8	301.2±41.5	226.8±29.1*	295.7±32.5	185±26.7*
ЛИИ	7.8±0.4	7.6±0.6	7.1±0.8	3.7±0.5*	6.5±1.3	1.5±0.2*

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации.

* Статистически значимые различия относительно контрольной группы.

Таблица 2

Геометрические параметры эритроцита, рассчитанные программой Image Analysis на АСМ Nova в основной (n = 31) и контрольной (n = 30) группах больных острым панкреатитом

Динамика показателей	Площадь эритроцита (M ± m, мкм ²)		Объем эритроцита (M ± m, мкм ³)		Внутриклеточное давление, кПа	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Норма	44.6±2.8		12.8±1.2		0	
Поступление	43.4±1.7*	43.2±1.4*	13.6±0.4*	13.8±0.6*	0.46±0.3*	0.32±0.2*
Седьмые сутки	44.2±1.7	43.9±1.9	13.5±0.3*	13.4±0.4*	0.32±0.2*	0.11±0.1*
14-е сутки	44.4±1.8	44.2±1.6	13.4±0.2*	13.1±0.2	0.19±0.1*	0

* Статистически значимые различия относительно нормы (p < 0.05).

Результаты

Динамика клинических и биохимических показателей крови обследованных пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимых отличий в биохимических показателях у лиц основной и контрольной групп при поступлении не выявлено. Однако уже на седьмой день от начала лечения у больных, получающих Нейрокс, было отмечено статистически значимое снижение сахара крови, уровня креатинина и мочевины, снижение уровня амилазы крови и мочи. Такая тенденция прослеживалась и на 14-е сутки от начала лечения. Следовательно, на основании полученных лабораторных данных можно прийти к заключению, что процесс восстановления больных, получающих в комплексной терапии мембранопротектор, происходит в более ранние сроки по сравнению с больными, получающими стандартную терапию ОП.

На основании АСМ рассчитывали геометрические показатели эритроцита и оценивали состояние его плазматической мембраны. У пациентов с ОП при поступлении было отмечено статистически значимое увеличение объема эритроцита и увеличение внутриклеточного давления по сравнению со значениями, полученными при обследовании практически здоровых лиц (табл. 2). Подробное описание геометрических параметров эритроцита здорового человека представлено в ранее опубликованных работах [14, 16].

Интересные данные получены при сканировании мембраны эритроцитов периферической крови больных ОП (табл. 3). На мембране эритроцитов появляются эрозии, которые не были обнаружены на мембране эритроцитов здоровых людей. Количество эрозий у больных острым панкреатитом средней степени тяжести колебалось от 21 до 30, на фоне лечения количество эрозий и их размеры уменьшались. Двумерная структура эритроцита у больных острым панкреатитом средней степени тяжести, полученная с применением метода атомно-силовой микроскопии, представлена на рис. 1. Графическое изображение состояния мембраны эритроцита в норме и у пациентов с острым панкреатитом при поступлении и на 14-й день лечения в основной и в контрольной группах представлено на рис. 2.

Стоит отметить, что у больных, получающих мембранопротекторы, количество эрозий статистически значимо уменьшалось на седьмые сутки лечения, к 14-м суткам количество эрозий в основной группе уменьшалось по сравнению с началом лечения (табл. 3), а состояние мембраны эритроцита приблизилось к нормальному (рис. 2 А, Г).

Причем в ходе лечения уменьшается не только количество разрывов мембраны, но и их площадь: со 120 нм при поступлении до нормальных значений 40 нм уже к седьмым суткам мембранопротекторной терапии. Число разрывов мембраны также сокращалось и достигало нормальных зна-

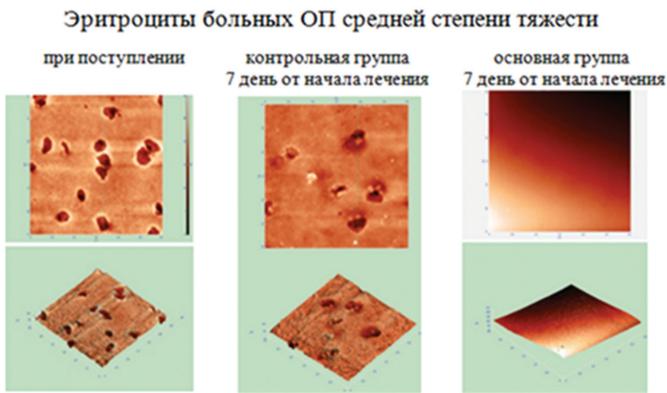


Рис. 1. Двумерная и трехмерная структура эритроцита, полученная с применением метода атомно-силовой микроскопии, у больных острым панкреатитом средней степени тяжести при поступлении в контрольной и основной группах на седьмой день лечения

чений к 14-м суткам, длина разрывов уменьшалась со 120 нм при поступлении до нормальных значений на 14-е сутки.

Обсуждение

В результате прогрессирующей ишемии при остром панкреатите происходит активация перекисного окисления липидов, что подтверждается повышением содержания конечного продукта – малонового диальдегида в сыворотке крови и тка-

нях поджелудочной железы. Большинство панкреатологов считают, что независимо от факторов, запустивших патологический процесс в тканях поджелудочной железы, явления гиперсекреции и активация трипсина запускают аутокаталитический каскад. Одним из механизмов вышеперечисленных процессов является повреждение клеток, что, по-видимому, и вызывает повреждение биологической мембраны эритроцита, выявленное в нашем исследовании с помощью АСМ. Следует отметить, что наличие эрозий на мембране эритроцита обнаружено только у больных ОП. Совершенно другие изменения формы и цитоскелета вызывают механическая желтуха [14, 16], сахарный диабет [17] и хроническая венозная недостаточность [18]. Следовательно, исследование морфологии эритроцита и его цитоскелета с помощью АСМ вполне возможно использовать в качестве критерия, определяющего эффективность выбранного метода лечения.

Заключение

Метод АСМ при исследовании состояния мембраны эритроцита можно использовать в качестве критерия тяжести острого панкреатита и для прогнозирования развития его осложнений.

С учетом развивающихся морфофункциональных процессов на мембране эритроцита применение мембранопротекторов при лечении острого панкреатита вполне правомочно считать патогенетически обоснованным методом лечения, дающим хороший клинический эффект.

Таблица 3

Изменения мембраны эритроцитов, выявленные при АСМ в основной (n = 31) и контрольной (n = 30) группах больных острым панкреатитом

	Количество эрозий/язв на 4 × 4 × нм (M ± m)		Длина эрозий/язв, мкм (M ± m, мкм)		Ширина эрозий/язв, мкм (M ± m, мкм)		Глубина эрозий/язв, мкм (M ± m, мкм)	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Поступление	21.7 ± 5.2	23.5 ± 4.1	0.48 ± 0.4	0.44 ± 0.3	0.41 ± 0.4	0.38 ± 0.3	0.42 ± 0.3	0.49 ± 0.4*
Седьмые сутки	16.7 ± 2.2	8.2 ± 1.6	0.39 ± 0.4	0.27 ± 0.2	0.32 ± 0.3	0.19 ± 0.3*	0.34 ± 0.3	0.23 ± 0.3*
14-е сутки	8.3 ± 1.1	4.4 ± 1.1*	0.28 ± 0.3	0.12 ± 0.1*	0.18 ± 0.3	0.14 ± 0.2	0.23 ± 0.2	0.16 ± 0.1*

* Для всех показателей имеют место статистически значимые различия с нормой (p < 0.001).

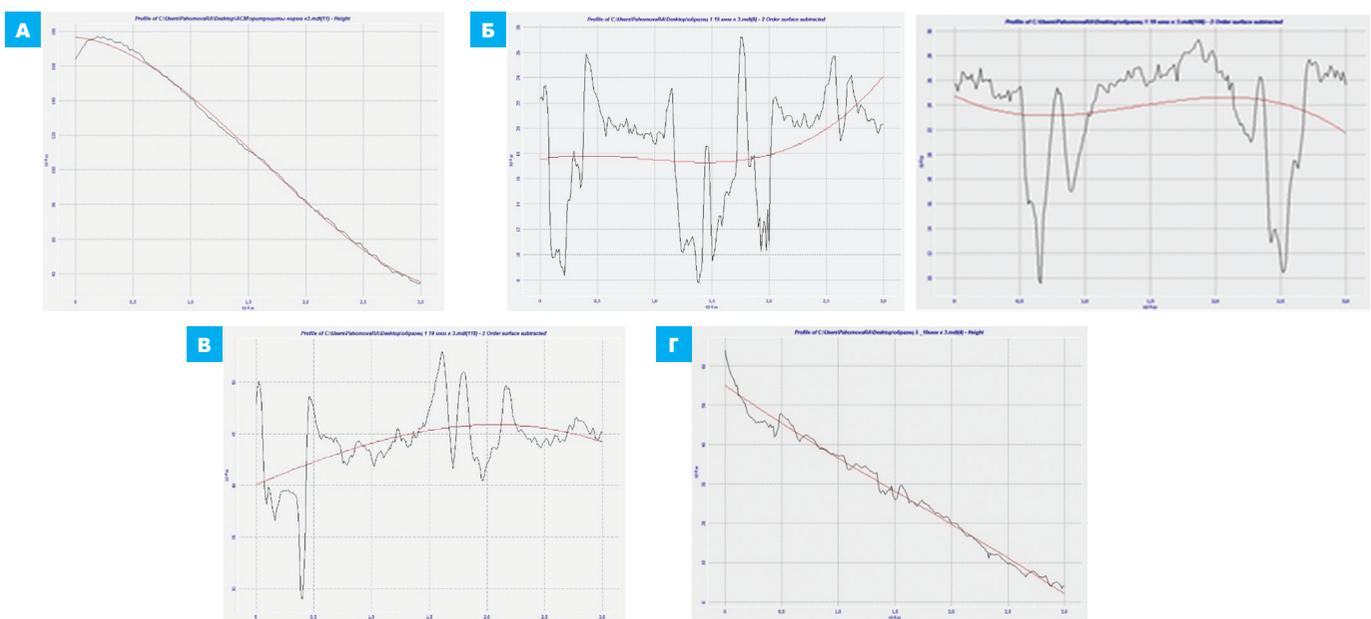


Рис. 2. Состояние мембраны эритроцита (графическое изображение) периферической крови: А – в норме; Б – у пациентов с острым панкреатитом при поступлении; В – на 14-й день лечения в контрольной группе; Г – на 14-й день лечения в основной группе

Литература

1. Ревившвили А.Ш. и др. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 9. – С. 5–14. [Revishvili A.Sh. et al. Current issues in pancreatic surgery // Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2018. – № 9. – P. 5–14. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia20180915.
2. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 4. – С. 62–71. [Podoluzhnyj V.I. Acute pancreatitis: current ideas about etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment // Fundamental and Clinical Medicine. – 2017. – № 4. – P. 62–71. In Russian].
3. Aperstein Y. et al. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters // PLoS One. – 2019. – V. 14. – № 9. – P. e0222599. DOI: 10.1371/journal.pone.0222599.
4. Каприн И.А. и др. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 72–81. [Kaprin I.A. et al. Surgical treatment and complications of operations in severe acute pancreatitis // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – V. 5. – № 4. – P. 72–81. In Russian]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-7.
5. Власов А.П. и др. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – Т. 41. – № 1. – С. 5–17. [Vlasov A.P. et al. Systemic markers of severity of acute pancreatitis in the aseptic phase // University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences. – 2017. – V. 41. – № 1. – P. 5–17. In Russian]. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-1.
6. Saluja A. et al. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis // Gastroenterology. – 2019. – V. 156. – № 7. – P. 1979–1993. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.268.
7. Baron T.H. et al. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis // Gastroenterology. – 2020. – V. 158. – № 1. – P. 67–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.6.
8. Анищенко В.В. и др. Предикторы раннего хирургического вмешательства у больных тяжелым острым панкреатитом // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2. – № 6. – С. 86–91. [Anishchenko V.V. et al. Predictors of early surgical intervention in patients with severe acute pancreatitis // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – V. 2. – № 6. – P. 86–91. In Russian]. DOI: 10.12737/article_5a0a87c0892982.08507194.
9. Дарвин В.В. и др. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23. – № 2. – С. 76–83. [Darvin V.V. et al. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction // Annals of HPB Surgery. – 2018. – V. 23. – № 2. – P. 76–83. In Russian]. DOI: 10.16931/1995-5464.2018276-83.
10. Buxbaum J. et al. The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study // Am J Gastroenterol. – 2018. – V. 113. – № 5. – P. 755–764. DOI: 10.1038/s41395-018-0048-1.
11. Савельев В.В. и др. Предикторная значимость повреждения ДНК мононуклеарных клеток крови в ранней диагностике инфицированного панкреонекроза // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177. – № 1. – С. 25–30. [Saveliev V.V. et al. Prediktory significance of DNA damage to mononuclear blood cells in early diagnostics of infected pancreatic necrosis // Grekov's Bulletin of Surgery. – 2018. – V. 177. – № 1. – P. 25–30. In Russian]. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30.
12. Bang J.Y. et al. An endoscopic transluminal approach. Compared with minimally invasive surgery. Reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis // Gastroenterology. – 2019. – V. 4. – № 156. – P. 1027–1040. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.031.
13. Галлямов Э.А. и др. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 3. – С. 22–28. [Galljamov Je.A. et al. Comparative evaluation of minimally invasive methods of treatment of infected pancreatic necrosis // Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2020. – № 3. – P. 22–28. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia202003122.
14. Пахомова Р.А. и др. Морфофункциональное состояние эритроцитов при доброкачественной механической желтухе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176. – № 4. – С. 22–26. [Pahomova R.A. et al. Morphofunctional state of erythrocytes in benign obstructive jaundice // Grekov's Bulletin of Surgery. – 2017. – V. 4. – № 176. – P. 22–26. In Russian].
15. Шерстюкова Е.А. и др. Атомно-силовая микроскопия в оценке механических свойств мембран эритроцитов при воздействии различных физико-химических агентов // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49. – № 6. – С. 427–434. [Sherstyukova E.A. et al. Atomic force microscopy in the assessment of erythrocyte membrane mechanical properties with exposure to various physicochemical agents // Almanac of Clinical Medicine. – 2021. – V. 49. – № 6. – P. 427–434. In Russian]. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-059.
16. Li M. et al. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells // Sci China Life Sci. – 2012. – V. 55. № 11. – P. 968–973. DOI: 10.1007/s11427-012-4399-3.
17. Емельянов В.В. и др. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов и метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции липоевой кислотой // Биофизика. – 2016. – Т. 61. – № 5. – С. 922–926. [Emel'janov V.V. et al. Atomic force microscopy of red blood cells and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus and its correction with lipoic acid // Biofizika (Biofizika). – 2016. – V. 61. – № 5. – P. 922–926. In Russian].
18. Карапетян Г.Э. и др. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с длительно незаживающими ранами на фоне хронической венозной недостаточности // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 1. – С. 22–25. [Karapetjan G.E. et al. Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with longerly non-healing wounds at the background of chronic venous failure // Medical News of North Caucasus. – 2019. – № 1. – P. 22–25. In Russian]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14040.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Е.В. Игнатьева*, С.П. Казаков, О.А. Рукавицын

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

POTENTIALS OF EMERGENT PROPHYLACTICS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN HEMATOLOGICAL PATIENTS

E.V. Ignateva*, S.P. Kazakov, O.A. Rukavitsyn

Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

* E-mail: ignatyeva_elena@mail.ru

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ) осложняет лечение и ухудшает прогноз у пациентов с гематологической патологией, поэтому у данной группы пациентов важна предконтактная экстренная профилактика, для которой одобрен препарат рекомбинантных человеческих моноклональных антител (АТ) класса IgG1k тиксагевимаб + цилгавимаб. **Цель** – изучить динамику и длительность выработки АТ к SARS-CoV-2 на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с гематологической патологией, определить уровень защитных АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, достаточный для предотвращения заражения COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование вошли 44 пациента с гематологическими заболеваниями (лимфома – 65.9%, множественная миелома – 25%, острый лейкоз – 9.1%), проходивших лечение в гематологическом центре и получивших комбинацию тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг в качестве экстренной профилактики COVID-19. Исследовали АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (количественный метод, BAU/мл) и АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 (полуколичественный метод, коэффициент позитивности (КП)). **Результаты и обсуждение.** Исследования АТ проводили исходно и через три – семь дней, через один, три, шесть месяцев после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб. Пациенты были разделены на три группы по исходному (до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб) уровню защитных АТ: первая – уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 менее 150 BAU/мл (36.4% пациентов); вторая – достаточный уровень защитных АТ – от 150 до 550 BAU/мл (27.3% пациентов) и третья – уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 более 550 BAU/мл (36.4% пациентов). Установлено, что пациенты, перенесшие COVID-19 или вакцинированные в течение полугода, имеют более высокий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. В первый месяц после введения исследуемого препарата 93.75% пациентов имели АТ к SARS-CoV-2 IgG более 2000 BAU/мл. Отмечено снижение уровня АТ начиная с третьего месяца после введения исследуемого препарата. COVID-19 заболели 7 (15.9%) пациентов в течение одного-двух месяцев после введения исследуемого препарата. Общая летальность в исследовании составила 18%. **Заключение.** На фоне введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб снижается заболеваемость НКИ у гематологических пациентов. Для обеспечения достаточного иммунного ответа уровень защитных АТ класса IgG к S-белку у гематологических пациентов должен быть более 550 BAU/мл. Пациенты, перенесшие в течение полугода НКИ или вакцинированные, имеют более высокий уровень защитных АТ, поэтому до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо исследовать АТ класса IgG к S-белку. После введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо мониторировать уровень АТ класса IgG к S-белку каждые три месяца.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, гематологические заболевания, антитела к SARS-CoV-2, моноклональные антитела, тиксагевимаб + цилгавимаб.

Abstract

The new COVID-19 coronavirus infection makes treatment of patients with hematological pathologies more complicated, as well as worsens their prognosis. Therefore, pre-contact emergent prevention is important in this group of patients, for which the preparation of recombinant human monoclonal antibodies (AB) of IgG1k class Tixagevimab + Cilgavimab has been approved. **Purpose.** To study AB dynamics and duration to SARS-CoV-2 after Tixagevimab + Cilgavimab administration in patients with hematological pathologies, to determine the level of IgG class protective antibodies to SARS-CoV-2 S-protein and AB sufficient level to prevent COVID-19 infection. **Materials and methods.** 44 patients with hematological diseases, who were treated in the hospital, were prescribed Tixagevimab + Cilgavimab as COVID-19 emergent protective agent. Out of these 44 patients, 29 (65.9%) had lymphomas, 11 (25%) – multiple myelomas, and 4 (9.1%) – acute leukemia. AB of IgG class to SARS-CoV-2 S-protein (quantitative method, BAU/ml) and AB of IgM class to SARS-CoV-2 S- and N-proteins (semi-quantitative method, coefficient of positivity) were studied. **Results and discussion.** The studied parameters were analyzed before Tixagevimab + Cilgavimab administration, on days 3–7 and in 1, 3 and 6 months after it. Patients were divided into three groups depending on the protective AB level before Tixagevimab + Cilgavimab administration: first- AB of IgG class to SARS-CoV-2 S-protein less than 150 BAU/ml (36.4% of patients); second – sufficient level of protective antibodies from

150 to 550 BAU/ml (27.3% of patients); third – AB of IgG class to SARS-CoV-2 S-protein more than 550 BAU/ml (36.4% of patients). The researchers found out that patients who survived COVID-19 or were vaccinated within six months have a higher level of IgG-class AB to SARS-CoV-2 S-protein. In the first month after preparation administration, 93.75% of patients had AB to SARS-CoV-2 IgG more than 2000 BAU/ml. The decrease of AB level was registered in three months after Tixagevimb + Cilgavimb administration. 7 (15.9%) patients fell ill with COVID-19 within one – two months after administration of the studied preparation. The overall mortality rate in the trial group was 18%. **Conclusion.** Administration of the combined preparation Tixagevimb + Cilgavimb decreases the incidence of new corona virus infection in hematological patients. A proper immune response in hematological patients is achievable at the level of protective AB of IgG-class to S-protein more than 550 BAU/ml. Patients who survived new corona virus infection or who were vaccinated within six months have higher level of protective antibodies. Therefore, before Tixagevimb + Cilgavimb administration, it is necessary to assess the level of IgG-class AB to S-protein. After administration of combined Tixagevimb + Cilgavimb preparation, the level of IgG-class AB to S-protein should be monitored every three months.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, hematological diseases, antibodies to SARS-CoV-2, monoclonal antibodies, Tixagevimb + Cilgavimb.

Ссылка для цитирования: Игнатъева Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Возможности экстренной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у гематологических пациентов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 39–44.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это тяжелая инфекция, вызываемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, часто сопровождаемая острым респираторным дистресс-синдромом [1]. На основании множества исследований, проведенных в 2020–2021 гг., было установлено, что наибольшему риску смерти подвержены пациенты с ослабленным иммунитетом, в том числе пациенты с гематологической патологией [2].

В 2021 г. группой китайских ученых выполнен метаанализ 27 исследований, в результате которого установлено, что резкое снижение уровня лимфоцитов, а также количества клеток CD3⁺, CD3⁺/CD4⁺ и CD3⁺/CD8 у умерших пациентов свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 может воздействовать на Т-лимфоциты [3], а репликация вируса способствует разрушению Т-лимфоцитов, что влечет за собой снижение иммунной функции [4]. Метаанализ более 3300 пациентов с гематологической патологией и COVID-19 показал 34%-ный риск смерти [5]. Даже при вакцинации смертность составляет более 10%, особенно у гематологических пациентов, получающих терапию, истощающую В-клетки [6].

В литературе появляется все больше сравнительных данных о количестве антител (АТ), их типе и корреляции с титром нейтрализующих АТ к рецептор-связывающему домену (РСД) (RBD – receptor-binding domain) S1-белка вируса, показывающих, что достаточный нейтрализующий титр АТ к SARS-CoV-2 (1 : 250) коррелирует с уровнем АТ класса IgG к РСД S-белка в 590.1 BAU/мл [7]. В других исследованиях [8] показано, что после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) компании Astra Zeneca достаточная эффективность была достигнута при уровне АТ класса IgG к S-белку 264 (95%-ный доверительный интервал (ДИ)) BAU/мл. Отечественными исследователями [9] представлены данные, что вакцинация Спутником Лайт лиц, ранее подвергавшихся воздействию вируса, значительно усиливает существующий иммунный ответ. Аналогичные результаты получены по более выраженному ответу на вакцинацию КовиВаком [10]. Также была обнаружена сильная корреляция между специфичными АТ класса IgGк РСД S-белка вируса и нейтрализующими АТ в сыворотке, что позволяет рекомендовать проводить вакцинацию или терапию препаратами с АТ, если количество специфичных АТ класса IgG к РСД будет снижаться до 150 BAU/мл или ниже [11].

В 2021 г. в США комбинированный моноклональный препарат AZD7442 (тиксагевимаб-цилгавимаб) получил разрешение на экстренное применение (EUA) у лиц, имеющих состояние с умеренным или тяжелым нарушением иммунитета [12]. Исследование, проведенное в 2022 г., включило в себя 52 пациента с гематологическими заболеваниями, получивших однократную дозу AZD7442 150 мг. Через 33 дня после введения были исследованы анти-S IgG, в результате было установлено, что все пациенты достигли одинаково высоких титров (медиана – 16 099.3 ед/мл) после однократного приема дозы тиксагевимаб + цилгавимаб 150 мг [7].

До настоящего времени исследователи при изучении этого вопроса приходят к мнению, что пороговый уровень АТ класса IgG к РСД S-белка составляет 150–160 BAU/мл (binding antibody unit – единицы связывающих АТ). Дискутабельным остается вопрос о таком уровне АТ в том случае, если определяются суммарные АТ классов IgM и IgG, что характерно для некоторых зарубежных тест-систем. Вероятно, данные, предложенные для порогового уровня, в этом случае будут другими – более низкими, и они продолжают оставаться объектом исследования.

Таким образом, полученные немногочисленные литературные данные показывают, что защитный уровень АТ, основанный на детекции АТ класса IgG к РСД S-белка, находится в пределах от 150 до 590 BAU/мл [13].

Анализ доступной литературы не дает полной оценки эффективности рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgGк тиксагевимаб + цилгавимаб у гематологических пациентов, зачастую нуждающихся в экстренной профилактике COVID-19, нет ясности в вопросах переносимости препарата, защитного уровня развития антительного ответа и развития осложнений у данной группы больных.

Нами было проведено исследование гуморального звена иммунной системы на введение рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgGк у иммунокомпromетированных гематологических пациентов.

Цели исследования – изучить динамику и длительность выработки АТ к SARS-CoV-2 на введение рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgGк тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с гематологической патологией, определить уровень защитных АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, достаточный для предотвращения заражения НКИ.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=44), абс. (%)

Нозология	Количество пациентов	Вакцинированные ГамКовидВак	Перенесшие ранее НКИ	Моноклональные антитела	Ауто-ТГСК	Алло-ТГСК
Лимфомы, хронический лимфолейкоз	29 (65.9%)	7 (15.9%)	22 (50%)	25 (56.8%)	4 (9.1%)	0 (0%)
Множественная миелома	11 (25%)	2 (4.5%)	10 (22.7%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)	0 (0%)
Острый лейкоз	4 (9.1%)	1 (2.3%)	3 (6.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.5%)

Таблица 2

Исходный уровень антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (n=44)

Уровень антител класса IgG (ИФА, ВАУ/мл)	Пациенты, абс. (%)	Среднее	Разброс
≥ 10.0 < 150	8 (18.2)	73.8	10–139
«Защитные»	≥ 150 < 550	12 (27.3)	57.6
	≥ 550	16 (36.4)	1674.7
	Все ≥ 150	28 (63.6)	1110.2
Итого ≥ 10.0	36 (81.8)	856.4	10–4841
Отрицательные < 10.0	8 (18.2)	4.6	0–9

Материалы и методы

Исследование гуморального звена иммунной системы на введение рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgG1κ у иммунокомпрометированных гематологических пациентов, находящихся на обследовании и лечении, проводилось с июня по декабрь 2022 г. в гематологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Исследуемый препарат содержит два рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgG1κ: тиксагевимаб + цилгавимаб. Каждая упаковка исследуемого препарата содержит два флакона, по одному флакону для каждого АТ: флакон с 150 мг тиксагевимаба в 1.5 мл раствора (100 мг/мл) и флакон с 150 мг цилгавимаба в аналогичной концентрации. Препарат вводили внутримышечно однократно, две последовательные отдельные инъекции: 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба.

В исследовании было скринировано 44 пациента с гематологическими заболеваниями, ранее перенесших COVID-19. Критериями включения в исследование были: терапия моноклональными АТ, проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ранее перенесенная НКИ. В исследование не были включены пациенты, которые не прошли исследование исходного уровня АТ.

В исследование вошли 44 пациента с исходно проверенным уровнем АТ, всем после введения препарата тиксагевимаб + цилгавимаб проводили клинико-лабораторную оценку состояния в течение шести месяцев и каждому было выполнено как минимум одно контрольное исследование АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Медиана возраста пациентов в исследовании составила 64 года (от 19 до 83 лет), из них мужчин было 35 (79.5%), женщин – 9 (20.5%). Характеристики пациентов указаны в табл. 1.

В период исследования другие МАТ (ритуксимаб, обинагузумаб, ниволумаб, пембролизумаб, брентуксимаб ведотин) в рамках лечения основного заболевания получили 26 (59.1%) пациентов.

Исследование АТ проводили методом иммуноферментного анализа. АТ класса IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка и белкам нуклеокапсида SARS-CoV-2 были исследованы полуколичественным методом с расчетом коэффициента позитивности (КП) в усл. ед. Исследование АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 выполнено количественным методом в ВАУ/мл. Исследования проводили с использованием наборов реагентов SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Для оценки динамики снижения АТ всем пациентам после введения исследуемого препарата были запланированы контрольные исследования АТ: в первый месяц, через три месяца, через шесть месяцев после введения. Однако полностью такую оценку удалось выполнить лишь 6 (13.6%) пациентам.

Результаты и обсуждение

АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2

Из 44 исследуемых пациентов исходный уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 у 16 (36.4%) пациентов составил менее 150 ВАУ/мл, 12 (27.3%) пациентов имели уровень АТ менее 550 ВАУ/мл, остальные 16 (36.4%) пациентов имели достаточный уровень АТ более 550 ВАУ/мл, причем у 8 (50%) из них АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 выше 1000 ВАУ/мл, все эти пациенты либо переболели НКИ COVID-19, либо были вакцинированы в течение полугода до введения препарата. Защитный уровень АТ, который, согласно литературным данным, начинался со 150 ВАУ/мл, был определен у 63.7% пациентов (табл. 2).

После введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб первый раз оценка уровня АТ была выполнена через два – девять дней (в среднем 4.5 дня) у 32 (72.7%) пациентов. Отмечено, что наибольшее нарастание сразу после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб уровня АТ более 1000% относительно исходных значений определялось у 14 (43.7%) пациентов, 13 из них страдали лимфомами и один – множественной

Динамика уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 через три месяца после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб

Уровни антител (ИФА, ВАУ/мл)	Пациенты с гематологическими заболеваниями после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб (n = 10)												
	До введения				Через месяц				Через три месяца				
	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	
≥ 10,0 < 150	1	10	85	–	0	0	–	–					
«Защитные»	≥ 150 < 550	5	50	440.4	283–542	0	0	–	–	0	0	–	–
	≥ 550	3	30	2073.6	990–4134	10	100	3232.4	1739–4905	10	100	1657.6	845–3140
	Все ≥ 150	8	80	1052.7	283–4134	10	100	3232.4	1739–4905	10	100	1657.6	845–3140
Итого ≥ 10.0	9	90	945.2	85–4134	10	100	3232.4	1739–4905	10	100	1657.6	845–3140	
Отрицательные < 10.0	1	10	0	–	0	0	–	–	0	0	–	–	

Таблица 4

Динамика уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 через шесть месяцев после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб

Уровни антител (ИФА, ВАУ/мл)	Пациенты с гематологическими заболеваниями после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб (n = 6)																
	До введения				Через месяц				Через три месяца				Через шесть месяцев				
	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	
≥ 10,0 < 150	1	16.7	85		0	0	–	–	0	0	–	–	0	0	–	–	
«Защитные»	≥ 150 < 550	2	33.3	448	410–486	0	0	–	–	0	0	–	–	4	66.7	451,5	264–549
	≥ 550	3	50	327	85–486	6	100	3456	2521–5000	6	100	1948	845–3140	2	40	2541	1580–3502
	Все ≥ 150	5	83.3	1423	410–4134	6	100	3456	2521–5000	6	100	1948	845–3140	6	100	1148	264–3502
Итого ≥ 10.0	6	100	1200	85–4134	6	100	3456	2521–5000	6	100	1948	845–3140	6	100	1148	–	
Отрицательные < 10.0	0	0	–	–	0	0	–	–	0	0	–	–	0	0	–	–	

миеломой. Все эти пациенты имели АТ класса IgG к S-белку до введения препарата ниже защитного уровня в 150 ВАУ/мл, что было связано с отсутствием в анамнезе вакцинации и недавней НКИ, а также использованием МАТ в терапии заболевания. Умеренный ответ на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб отмечен у 8 (25%) пациентов, имевших исходный уровень АТ более 1000 ВАУ/мл, все они перенесли НКИ менее чем за полгода до исследования. Шесть пациентов страдали лимфомами, у пяти из них применяли МАТ в лечении, однако они либо использовали их непродолжительное время, либо длительно не получали их в связи с переходом на таргетную терапию. Двое пациентов страдали множественной миеломой и острым лейкозом. Двое пациентов, имевшие в анамнезе ауто-ТГСК и рефрактерное течение заболевания, не ответили на введение препарата, значение АТ осталось таким же, как и до введения, у пациента с лимфомой Ходжкина – 1352 ВАУ/мл (ранее – 1542 ВАУ/мл), у пациента с множественной миеломой – 362 ВАУ/мл (ранее – 331 ВАУ/мл). Повторное исследование АТ этим пациентам не выполняли.

Второй раз уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 был оценен через месяц (в среднем 33.2 дня), исследование выполнено у 21 (47.7%) пациента. У 20 (95.2%) пациентов из 21 сохранялся высокий уровень АТ. Одна пациентка (4.8%) с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) имела снижение уровня АТ к SARS-CoV-2 IgG в 10 раз (с 3977 до 306 ВАУ/мл), пациентка достигла ремиссии заболевания

и выбыла из-под нашего наблюдения, в последующие пять месяцев НКИ пациентка не переносила.

Через три месяца (в среднем 84.1 дня) исследование было выполнено 10 (22.7%) пациентам. Все пациенты имели достаточный уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (табл. 3).

Через шесть месяцев (в среднем 156.1 дня) после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб исследование уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 было выполнено лишь 6 (13.6%) пациентам из 44 (табл. 4).

Нами установлено, что уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб зависел от вакцинации и недавно перенесенной НКИ. 16 (36.4%) пациентов, которые были вакцинированы в течение полугода до исследования или переболели НКИ, имели уровень АТ более 550 ВАУ/мл. Этот показатель не зависел от нозологии или проводимой терапии.

Непосредственно после введения у 93.75% пациентов повысился уровень защитных АТ более 2000 ВАУ/мл.

Наиболее низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб менее 150 ВАУ/мл был отмечен у 16 (36.4%) пациентов, 12 из них получали МАТ по поводу лимфомапролиферативных заболеваний, у них же были зарегистрированы максимальные цифры АТ после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб.

Из шести пациентов, которым удалось провести полную оценку уровня АТ, у 4 (66.7%) через шесть меся-

цев наблюдалось снижение защитного уровня АТ ниже 550 ВАУ/мл. Таким образом, результаты исследования показали, что максимальный ответ достигается к первому месяцу после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб, к третьему месяцу отмечается тенденция к снижению уровня антител, которая сохраняется к шестому месяцу (табл. 4).

Согласно литературным данным, защитным в общей популяции считается уровень АТ начиная с 150 ВАУ/мл [13], в нашем исследовании он был отмечен у 63.7% пациентов. Однако гематологические пациенты, имеющие высокий уровень иммуносупрессии, для обеспечения достаточного иммунного ответа должны иметь более высокий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 – от 300 до 550 ВАУ/мл [15, 16].

Как известно, наибольшую иммуносупрессию и более низкий уровень АТ имеют пациенты, получающие терапию ритуксимабом и обинтузумабом [13]. В нашем исследовании 19 (43.2%) пациентов получали ритуксимаб, уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб у них составлял от 0 до 710 ВАУ/мл (среднее значение – 183), как было сказано выше, эти пациенты имеют хороший ответ на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб.

АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2

В нашем исследовании не отмечено какого-либо повышения уровня АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 в зависимости от введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб. Диагностически значимым считался уровень выше 1.0, который выявлялся у 9 (20.4%) пациентов из 44, из них у восьми до введения, а у одной пациентки с ХЛЛ, описанной ранее, через месяц после введения препарата тиксагевимаб + цилгавимаб отмечено снижение АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 с 3977 до 306 ВАУ/мл и повышение АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 с 0.10 до 1.21. Трое из восьми пациентов нормализовали уровень АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 в процессе исследования.

Частота развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб

Из 44 пациентов НКИ заболели 7 (15.9%) пациентов, двое через месяц после введения препарата тиксагевимаб + цилгавимаб, заболевание протекало легко, по типу ОРВИ, однократно выявлялся положительный ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2. Новая коронавирусная инфекция через два месяца развилась у пяти пациентов, четверо имели легкое течение, одна пациентка с ХЛЛ, ранее не болевшая и не вакцинированная, – среднетяжелое течение. Все пациенты выздоровели от COVID-19 и имели повторные отрицательные ПЦР-тесты на РНК SARS-CoV-2.

Летальность

Летальность в исследовании составила 8 (18%) пациентов, причина – прогрессирование основного заболевания: трое пациентов с хроническим лимфолейкозом, четверо – с неходжкинскими лимфомами, один пациент с острым миелобластным лейкозом. Все болели долго,

находились на лечении в связи с прогрессированием заболевания и имели неблагоприятный прогноз. У 7 (87.5%) больных в терапии использовали ритуксимаб. Также следует отметить, что шесть из восьми пациентов имели в анамнезе повторные НКИ, long-COVID-19.

Выводы

1. У гематологических пациентов отмечается хороший ответ на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб. Среди них и у больных, получающих моноклональные АТ, и у больных, имеющих изначально более низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, также отмечаются снижение заболеваемости НКИ и хорошая переносимость препарата. В случае развития НКИ заболевание протекает в более легкой форме.

2. Гематологические пациенты имеют высокий уровень иммуносупрессии, поэтому для обеспечения достаточного иммунного ответа уровень защитных АТ класса IgG к S-белку должен быть более 550 ВАУ/мл. Пациенты, перенесшие в течение полугода НКИ или вакцинированные, имеют более высокий уровень защитных АТ, поэтому до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо исследовать АТ класса IgG к S-белку.

3. После введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо мониторировать уровень АТ класса IgG к S-белку каждые три месяца, при снижении защитных АТ менее 550 ВАУ/мл может быть рекомендовано повторное введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб.

Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020.
2. Игнатъева Е.В. и др. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19 // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8. – № 2. – С. 110–121. [Ignateva E. et al. Features of the state of cellular immunity in patients with hematological diseases who have undergone COVID-19 // Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. – 2022. – V. 8. – № 2. – P. 110–121. In Russian]. DOI: 10.34883/PI.2022.8.2.011.
3. Shi C. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // BMC infectious diseases. – 2021. – V. 21. – P. 1–15. DOI: 10.1186/s12879-021-06369-0.
4. Зинченко А.В. и др. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7. – № 2. – С. 131–141. [Zinchenko A.V. et al. COVID-19 in a hematological hospital, course and outcomes // Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. – 2021. – V. 7. – № 2. – P. 131–141. In Russian]. DOI: 10.34883/PI.2021.7.2.001.
5. Vijenthira A. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients // Blood. – 2020. – V. 136. – № 25. – P. 2881–2892. DOI: 10.1182/blood.2020008824.
6. Pagano L. et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies:

- preliminary results from EPICOVIDEHA // *Blood*. – 2022. – V. 139. – №. 10. – P. 1588-1592. DOI: 10.1182/blood.2021014124.
7. Stuver R. et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies // *Cancer Cell*. – 2022. – V. 40. – №. 6. – P. 590–591. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.007.
 8. Feng S. et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection // *Nat. Med.* – 2021. – V. 27. – №. 11. – P. 2032–2040. DOI: 10.1038/s41591-021-01540-1.
 9. SARS-CoV-2 IgG II Количественные Реагенты для ARCHИТЕКТ (SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit) – инструкция для тест-системы компании Abbott, декабрь 2020 года. [SARS-CoV-2 IgG II Quantitative Reagents for ARCHИТЕКТ (SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit) – Abbott test kit instructions, December 2020].
 10. Казаков С.П. и др. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «КовиВаком» // *Медицинский алфавит*. – 2022. – Т. 1. – №. 6. – С. 18–24. [Kazakov S. P. et al. Evaluation of effectiveness of humoral immune response after vaccination with «CoviVac» // *Medical alphabet*. – 2022. – V. 1. – №. 6. – P. 18–24. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24.
 11. Аглетдинов Э.Ф. Результаты исследования клеточного иммунитета больного COVID-19 и реконвалесцента, перспективные лабораторные технологии оценки качества циркулирующих антител к SARS-CoV-2 (доклад) // «Лабораторное сопровождение новой коронавирусной инфекции». VII Российский конгресс по лабораторной медицине, 19–21 октября 2021 года, г. Москва. [Agletdinov E.F. The results of the study of cellular immunity of a patient with COVID-19 and a convalescent, promising laboratory technologies for assessing the quality of circulating antibodies to SARS-CoV-2 (report) // «Laboratory support of a new coronavirus infection» VII Russian Congress on Laboratory Medicine, 19–21 October 2021, Moscow. In Russian].
 12. Levin M.J. et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – V. 386. – №. 23. – P. 2188–2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
 13. Казаков С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов (глава 1). С. 4–26 // *Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19: руководство / Под ред. акад. РАН И.В. Поддубной*. – М.: Экон-Информ, 2022. – 140 с. [Kazakov S.P. Vaccines against a new coronavirus infection: mechanisms of action, the possibility of their use in oncohematological patients (Chapter 1). P. 4–26 // *Management of patients with oncohematological profile during the COVID-19 pandemic: Guide / Ed. academician RAS I.V. Poddubnaya*. – М.: Econ-Inform, 2022. – 140 p. In Russian].
 14. Komissarov A.A. et al. Boosting of the SARS-CoV-2-Specific Immune Response after Vaccination with Single-Dose Sputnik Light Vaccine // *J. Immunol.* – 2022. – V. 208. – №. 5. – P. 1139–1145. DOI: 10.4049/jimmunol.2101052.
 15. Piñana J.L. et al. SARS-CoV-2 vaccine response and rate of breakthrough infection in patients with hematological disorders // *J. Hematol. Oncol.* – 2022. – V. 15. – №. 1. – P. 54. DOI: 10.1186/s13045-022-01275-7.
 16. Haggensburg S. et al. SARS-CoV-2 vaccine-induced humoral and cellular immunity in patients with hematologic malignancies // *Semin. Gematol.* – 2022. – V. 59. – №. 4. – P. 192–197. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2022.11.001.
-

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

М.Г. Вершинина^{1,2*}, Н.А. Стериополо^{1,3}, О.С. Калачева³

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

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва

³ АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва

LABORATORY MARKERS IN THE ASSESSMENT OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM STATE

M.G. Vershinina^{1,2*}, N.A. Steriopolo^{1,3}, O.S. Kalacheva³

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ AO Group of Companies MEDSI, Moscow, Russian Federation

*E-mail: labckb@gmail.com

Аннотация

К настоящему времени накоплено достаточное количество актуальных для клиницистов данных о метаболизме и биологических эффектах витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ), значимо влияющих на метаболизм кальция и участвующих в механизмах регуляции костного гомеостаза, однако подходы к оценке статуса лабораторных маркеров среди профессиональных сообществ в ряде европейских стран противоречивы. **Цель** – определить клиническую ценность корреляции лабораторных маркеров фосфорно-кальциевого обмена и их значимость для оценки статуса витамина D. **Материалы и методы.** В исследование были включены результаты определения 25(ОН) витамина D (25(ОН)D), ПТГ, общего и ионизированного кальция (Ca) у 4090 пациентов, проходивших плановое обследование на базе лаборатории SmartLab в период с июля 2021 г. по декабрь 2022 г. Все больные были разделены на группы в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по интерпретации концентраций 25(ОН)D (первая группа < 10 нг/мл; вторая группа < 20 нг/мл; третья группа ≥ 20 и < 30 нг/мл и четвертая группа – 30–100 нг/мл). Пятая группа (> 100 нг/мл) была исключена из исследования в связи с малочисленностью (восемь человек). Проведено сравнение концентрации 25(ОН)D и ПТГ, кальция общего, кальция ионизированного в четырех группах пациентов. Концентрации лабораторных маркеров оценивали следующим образом: 25(ОН)D определяли методами иммунохимии с использованием автоматического анализатора и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-МС/МС); ПТГ – иммунохемилюминесцентным сэндвич-методом; кальций общий – арсеназным методом на автоматическом биохимическом анализаторе; кальций ионизированный – ионселективным методом. **Результаты.** Адекватные уровни витамина D (30–100 нг/мл) встречались только у 40% участников исследования, остальные имели уровни 25(ОН)D < 30 нг/мл. 25(ОН)D и ПТГ во всей когорте имели слабую отрицательную корреляцию ($\rho = -0.141$ [-0.171, -0.111], $p < 0.0001$). Медиана ПТГ в первой, второй, третьей и четвертой группах составила 59.8 [50.9, 70.0], 48.5 [46.4, 50.4], 41.6 [40.1, 43.1], 40.2 [38.4, 41.7] соответственно. 25(ОН)D и кальций общий во всей когорте имели слабую отрицательную корреляцию ($\rho = -0.105$ [-0.138, 0.0719], $p < 0.0001$) в отличие от кальция ионизированного ($\rho = 0.0101$ [-0.0336; 0.0538], $p = 0.6505$). Медиана Ca общего в первой, второй, третьей и четвертой группах составила 2.38 [2.26, 2.45], 2.42 [2.34, 2.50], 2.44 [2.36, 2.52], 2.44 [2.36, 2.52] соответственно. Различия в группах по критерию Крускала – Уоллиса достоверны ($p < 0.000001$), за исключением кальция ионизированного. При сравнении корреляции ПТГ и кальция общего и ПТГ и кальция ионизированного в обоих случаях была выявлена слабая отрицательная корреляция ($\rho = -0.105$ [-0.138, -0.0719] и $\rho = -0.114$ [-0.157, -0.0702] соответственно). Была показана высокая согласованность двух методов (иммунохимического и ВЭЖХ-МС/МС) определения концентрации 25(ОН)D. Passing – Bablok regression: иммунохроматографический анализ – $1.02 \times$ ВЭЖХ-МС/МС – 1.32, где 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для a (slope) [-4.2333 to 1.1294], 95% ДИ для b (intercept) [0.9216 to 1.1515].

Заключение. Оценку статуса такого лабораторного маркера, как витамин D, важно проводить с учетом других лабораторных показателей состояния фосфорно-кальциевого обмена. Требуется дополнительные популяционные исследования для определения клинической значимости комплексного исследования 25(ОН) витамина D, ПТГ, кальция общего и кальция ионизированного.

Ключевые слова: витамин D, метаболизм витамина D, паратиреоидный гормон, метаболизм кальция, скелетный гомеостаз, кальций общий, кальций ионизированный.

Abstract

Objectives. Currently, clinicians has obtained extremely important data on the metabolism and biological effects of vitamin D and parathyroid hormone (PTH) which play an important role in the calcium metabolism and in the mechanisms of bone homeostasis regulation. However, assessment of the status of their laboratory markers, in some European countries, is contradictory. **Purpose.** To reveal a clinical value of correlation between laboratory markers of phosphoric calcium metabolism and their significance in assessing the vitamin D status. **Materials and methods.** 25 (OH)D, PTH, total and ionized calcium (Ca) were tested in 4090 patients during their routine examination at Smart LAB laboratory in July, 2021 – December, 2022. All patients were divided into groups according to the

recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the interpretation of concentrations of 25(OH)D: (first group < 10 ng/ml; second group < 20 ng/ml; third group \geq 20 and < 30 ng/ml and fourth group – 30-100 ng/ml). The fifth group (> 100 ng/ml) was excluded from the trial because of small number of patients (n = 8). Concentrations of 25(OH) and PTH, total calcium, ionized calcium were compared in four groups. Concentrations of laboratory markers were assessed as follows: 25(OH)D – immunochemical assay with an automatic analyzer and high-performance liquid chromatography (HPLC–MS/MS); PTH – immunochemiluminescent sandwich assay; total calcium – arsenase technique with an automatic biochemical analyzer; ionized calcium – ion selective method. **Results.** Adequate levels of vitamin D (30–100 ng/ml) were seen only in 40% of participants; the rest had 25(OH)D < 30 ng/ml. 25(OH)D and PTH had weak negative correlation in the whole cohort ($\rho = -0.141 [-0.171, -0.111]$, $p < 0.0001$). PTH median in the first, second, third and fourth groups was: 59.8 [50.9, 70.0], 48.5 [46.4, 50.4], 41.6 [40.1, 43.1], 40.2 [38.4, 41.7], respectively. 25(OH)D and total calcium in the whole cohort had weak negative correlation ($\rho = -0.105 [-0.138, 0.0719]$, $p < 0.0001$) in contrast to ionized calcium ($\rho = 0.0101 [-0.0336; 0.0538]$, $p = 0.6505$). Total Ca in the first, second, third and fourth groups was 2.38 [2.26, 2.45], 2.42 [2.34, 2.50], 2.44 [2.36, 2.52], 2.44 [2.36, 2.52], accordingly. Differences in the groups by Kruskal – Wallis criterion are significant ($p < 0.000001$), with the exception of ionized calcium. When comparing correlation of PTH and total calcium and PTH and ionized calcium, weak negative correlation was revealed in both cases ($\rho = -0.105 [-0.138, -0.0719]$ and $\rho = -0.114 [-0.157, -0.0702]$, respectively). Two assays (immunochemical and HPLC-MS/MS) for determining 25(OH)D demonstrated their high concordance. Passing – Bablok regression: immunochemical assay – $1.02 \times \text{HPLC-MS/MS} - 1.32$ with CI 95% for a (slope) [-4.2333 to 1.1294], 95% CI for b (intercept) [0.9216 to 1.1515]. **Conclusion.** It is important to assess the status of such laboratory markers as vitamin D together with other laboratory parameters of phosphorus-calcium metabolism. Further population trials are required to determine clinical significance of a comprehensive assay including 25(OH)D, PTH, total calcium and ionized calcium.

Key words: vitamin D, vitamin D metabolism, parathyroid hormone, calcium metabolism, skeletal homeostasis, total calcium, ionized calcium.

Ссылка для цитирования: Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Калачева О.С. Лабораторные маркеры для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 45–49.

Введение

Многочисленные исследования в медицине показали, что обеспеченность организма человека достаточным количеством витамина D (VitD) не только влияет на состояние здоровья скелета и мышечной ткани, но и существенным образом определяет профилактику заболеваний других органов и систем. VitD представляет собой жирорастворимый витамин, принимающий участие в метаболизме кальция (Ca) и гомеостазе скелета. Общее количество его в организме формируется двумя путями: за счет потребления с пищей и с биологически активными добавками путем всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а также эндогенным путем – при синтезе в коже под действием лучей ультрафиолетового спектра. Впервые VitD описан в 20-х гг. прошлого столетия при попытках найти причину рахита, который в то время достигал масштабной эпидемии в городах Средней и Северной Европы. Однако после этого значимого открытия потребовалось еще почти столетие, пока не были выявлены ключевые факторы, регулирующие метаболизм VitD. Благодаря обнаружению в 1970-х гг. того, что паратиреоидный гормон (ПТГ) является основным эндокринным регулятором метаболизма VitD, сформировалось полное понимание особенностей регуляции VitD [1]. Основным источником VitD является холекальциферол (VitD₃), который синтезируется из предшественника холестерина 7-дегидрохолестерина в коже под воздействием ультрафиолетового В-излучения. VitD из пищевых источников и воздействия солнца не является биологически активным и для активации должен пройти два этапа гидроксилирования в организме человека. Сначала он гидроксилируется печенью с образованием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), известного как кальцидиол, который затем преимущественно гидроксилируется почками с образованием физиологически активного 1,25(OH)D, или кальцитриола (1,25-дигидроксиохолекальциферола). Кальцидиол обладает низкой биологической активностью, но является основной формой VitD в кровотоке и лучшим

индикатором статуса VitD. В крови процесс гомеостаза кальция и фосфата поддерживается главным образом паратиреоидной железой, выделяющей паратиреоидный гормон, полипептид, который синтезируется и расщепляется до активной формы в паратиреоидной железе. Первоначально образующаяся структура представляет собой пре-про-ПТГ, полипептид из 115 аминокислот, который расщепляется с образованием про-ПТГ, состоящего из 90 аминокислот. Далее он расщепляется во второй раз, снова в аминоконцевой части, с образованием активного паратиреоидного гормона, состоящего из 84 аминокислот. Это и есть тот основной гормон, который накапливается, секретируется и функционирует в организме [3]. Процесс синтеза, расщепления и хранения, по оценкам исследователей, занимает менее часа. Активная секреция ПТГ может произойти всего за несколько секунд при обнаружении низкого содержания кальция в сыворотке крови. Период полураспада активированного ПТГ в сыворотке составляет несколько минут, и затем он быстро выводится из сыворотки почками и печенью [4]. ПТГ способствует синтезу активного VitD и кальцитриола в почках. В сочетании с кальцитриолом именно ПТГ регулирует кальций и фосфат. Эффекты ПТГ присутствуют не только в костях, но и в почках, а также в тонком кишечнике. В костях ПТГ стимулирует высвобождение Ca непрямым путем через остеокласты, что в итоге приводит к ремоделированию (резорбции) кости, высвобождая кальций в кровь. В почках он выполняет три функции: повышает уровень Ca в сыворотке крови, способствуя задержке кальция путем усиления реабсорбции кальция в толстом восходящем отделе и в дистальных извитых канальцах почки [4, 5], и стимулирует синтез 1,25(OH)D в проксимальных почечных канальцах, таким образом косвенно увеличивая всасывание кальция из кишечника. Взаимодействие VitD и ПТГ в почках имеет существенное значение для поддержания минерального гомеостаза. В тонком кишечнике VitD обеспечивает всасывание кальция через активный межклеточный и пас-

Таблица 1

Распределение пациентов согласно классификации уровней 25(ОН)D

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови, нг/мл	Количество пациентов
Выраженный дефицит VitD	< 10	150
Дефицит VitD	< 20	917
Недостаточность VitD	≥ 20 и < 30	1389
Адекватные уровни VitD	30–100	1626
Уровни с возможным проявлением токсичности VitD	> 100	8

сивный параклеточный пути. Следует отметить, что по мере снижения уровня кальция в сыворотке крови увеличивается секреция ПТГ паращитовидными железами. Повышенный уровень кальция в сыворотке крови служит так называемой петлей отрицательной обратной связи, сигнализирующей паращитовидным железам прекратить выделение ПТГ [5, 6]. В настоящее время качество и количество лабораторно-диагностических критериев не всегда могут полностью удовлетворить клинициста. Таким образом, без одновременного анализа комплекса лабораторных маркеров оценка фосфорного кальциевого обмена в целом затруднительна. В связи с этим определение корреляции лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена считаем весьма актуальным.

Материалы и методы

В исследование были включены результаты определения 25(ОН) VitD (25(ОН)D), ПТГ, общего и ионизированного кальция Са у 4090 пациентов, проходивших плановое обследование на базе Единой клинико-диагностической лаборатории SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ» в период с июля 2021 г. по декабрь 2022 г. Медиана возраста составила 43 [28; 59] года.

Критерии исключения: креатинин вне референсного диапазона, любые злокачественные новообразования в анамнезе, пребывание в реанимационном отделении стационара и/или хирургическое пособие, перенесенные тяжелые инфекции, гемотрансфузии сроком менее месяца перед взятием биоматериала (кровь), установленный диагноз первичного гиперпаратиреоза.

Для исследования использовали сыворотку и плазму крови. Сыворотку получали с использованием вакуумных пробирок с разделительным гелем, Са ионизированный определяли в плазме Li-гепарин, ПТГ – в плазме с аprotинином.

Концентрацию 25(ОН)D определяли иммунохимическим методом (конкурентный иммунохемилюминесцентный анализ) с использованием автоматического анализатора и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Концентрацию интактного ПТГ – иммунохемилюминесцентным сэндвич-методом (референсный интервал 10–65 пг/мл). Калибраторы 25(ОН)D и ПТГ имели прослеживаемость к международному стандарту. Кальций общий определяли на автоматическом биохимическом анализаторе арсенным методом (референсный интервал 2.15–2.55 ммоль/л), кальций ионизированный – ионселективным методом (референсный интервал 1.12–1.32 ммоль/л).

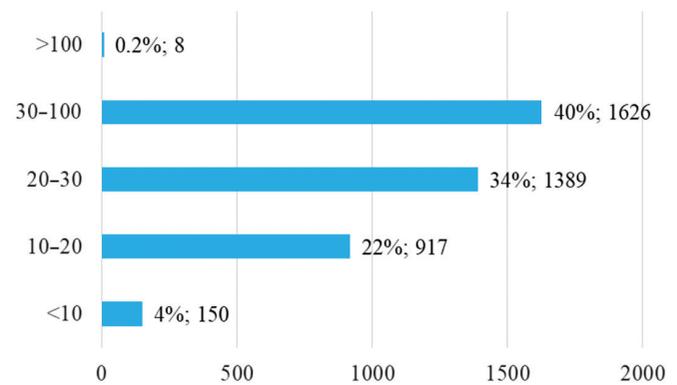


Рис. 1. Статус VitD обследованных пациентов

Все оборудование, используемое в данном исследовании, а также реагенты и расходные материалы разрешены к использованию на территории Российской Федерации в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий, утверждаемой Министерством здравоохранения Российской Федерации как изделия медицинского назначения (имеют действующие регистрационные удостоверения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения).

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по интерпретации концентраций 25(ОН)D [7] все пациенты были распределены на группы (табл. 1).

Так как в группу с возможным проявлением токсичности VitD было определено только восемь пациентов, далее эта группа из исследования была исключена.

Статистический анализ проводили с использованием статистических программ MedCalc, версия 18.9.1 (MedCalcSoftware, Бельгия) и MS Excel (Microsoft Corporation, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение достоверности различий между выраженностью признака в сравниваемых переменных было проведено с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) для независимых выборок. Описательные результаты непрерывных переменных были выражены как среднее (\pm SD) или медиана (межквартильный диапазон [Q1; Q3]) в зависимости от нормальности их распределения. С целью выявления различий между тремя и более независимыми группами по количественному признаку применялся критерий Крускала – Уоллиса. Для оценки взаимосвязи применяли корреляционный анализ Спирмена. Уровень статистической значимости принят за 0.05.

Результаты и обсуждение

Медиана 25(ОН)D среди всех образцов составила 26.9 нг/мл [19.7; 36.4]. Недостаточность VitD (20–30 нг/мл) выявлена в 34% проб. У 22% участников наблюдался дефицит VitD (10–20 нг/мл), выраженный дефицит (< 10 нг/мл) – у 150 пациентов (4%). Таким образом, 60% образцов имели уровни 25(ОН)D < 30 нг/мл. Адекватные уровни VitD (30–100 нг/мл) встречались только у 40% участников (рис. 1).

В связи с известными сложностями определения 25(ОН)D методами иммунохимического анализа (ИХА) интересно оценить новую технологию ВЭЖХ-МС/МС, которая непосредственно определяет молекулы VitD с учетом всех его изоформ.

Всего двумя методами было обследовано 326 пациентов. ИХА был принят за референсный метод. Для обработки

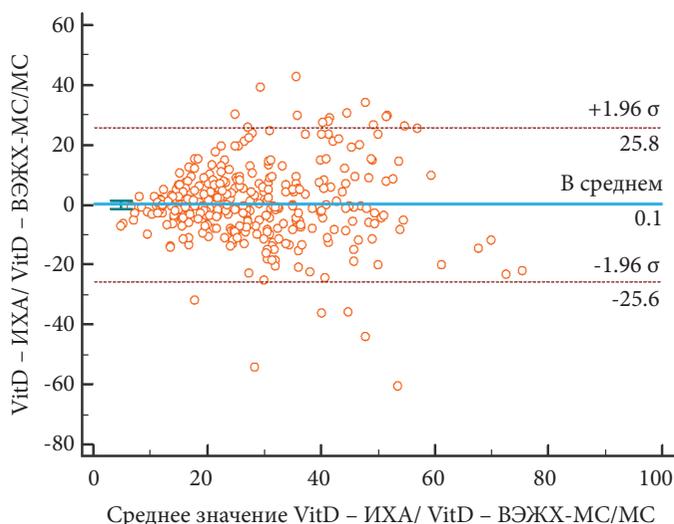


Рис. 2. Bland-Altman plot сравнения методов ВЭЖХ-МС/МС и ИХА определения концентрации VitD

полученных данных использовали модель Passing – Bablok regression. Было получено следующее уравнение регрессии ($y = ax + b$) $ИХА = 1.02 \times ВЭЖХ-МС/МС - 1.32$, где 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для a (slope) [0.922; 1.152], 95% ДИ для b (intercept) [-4.233; 1.129]. Согласно выбранной модели, если a (slope) близко к 1, а b (intercept) – к 0, можно сделать заключение об отсутствии значительной разницы между результатами, получаемыми с использованием разных аналитических технологий. Корреляционный анализ выявил сильную положительную корреляцию ($\rho = 0.621$ [0.550, 0.684]). Парный t -test также не выявил различий в концентрации аналита (mean difference = -0.112 [95% ДИ 1.541; 1.317]). На рис. 2 представлен Bland-Altman plot для сравнения методов.

Медиана ПТГ составила 42.8 [28.3, 63.1] пг/мл. Концентрация гормона ниже референсного диапазона была у 2% пациентов, выше – у 23%. Медиана Са общего составила 2.43 [2.35, 2.51], ниже референсного диапазона концентрация была у 2% пациентов, выше – у 15%. Медиана Са ионизированного составила 1.21 [1.14, 1.25], ниже референсного диапазона концентрация была у 20% пациентов, выше – у 5%. Обратное процентное соотношение патологических результатов Са общего и ионизированного в количественном отношении в сравнении с границами референсного интервала является косвенным признаком влияния преаналитического этапа на концентрацию аналита.

Было проведено сравнение концентрации ПТГ, кальция общего и кальция ионизированного в четырех выделенных по статусу VitD группах пациентов.

25(OH)D и ПТГ во всей когорте имели слабую отрицательную корреляцию ($\rho = -0.141$ [-0.171, -0.111], $p < 0.0001$). Медиана ПТГ в четырех группах составила 59.8 [50.9, 70.0], 48.5 [46.4, 50.4], 41.6 [40.1, 43.1], 40.2 [38.4, 41.7] соответственно. При попарном сравнении концентрации ПТГ в группах по критерию Манна – Уитни различия были достоверными ($p < 0,0059$). Согласно критерию Крускала – Уоллиса, все четыре группы также достоверно различались по уровню ПТГ ($p < 0.000001$) (рис. 3).

Обращает на себя внимание, что, хотя различия и получились статистически достоверными, медианные значения находятся внутри референсного интервала. Можно выделить только группу пациентов с выраженным дефицитом VitD,

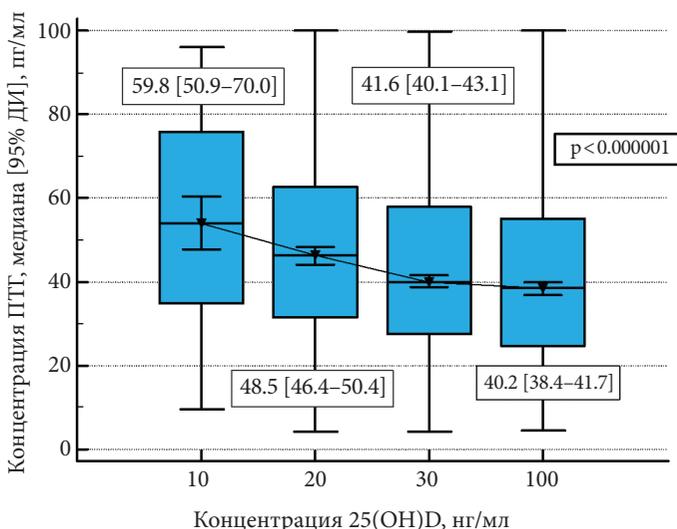


Рис. 3. Медиана концентрации ПТГ в группах обследуемых пациентов

где межквартильный размах выходит за верхнюю границу этого интервала.

25(OH)D и кальций общий во всей когорте имели слабую отрицательную корреляцию ($\rho = -0.105$ [-0.138, 0.0719], $p < 0.0001$). Медиана Са общего в четырех группах составила 2.38 [2.26, 2.45], 2.42 [2.34, 2.50], 2.44 [2.36, 2.52], 2.44 [2.36, 2.52] соответственно. Согласно критерию Крускала – Уоллиса, все четыре группы достоверно различались по уровню Са общего ($p < 0.000001$).

Между 25(OH)D и ионизированным Са во всей когорте корреляции не выявлено ($\rho = 0.0101$ [-0.0336, 0.0538], $p = 0.6505$). Медиана ионизированного Са в четырех группах практически не различалась и составила 1.21 [1.17, 1.25], 1.21 [1.16, 1.25], 1.21 [1.14, 1.25], 2.44 [1.14, 1.26] соответственно. Согласно критерию Крускала – Уоллиса, все четыре группы достоверно не различались по уровню ионизированного Са ($p = 0,920082$). Вероятно, в данном случае включаются физиологические механизмы поддержания постоянной концентрации биологически активного ионизированного кальция.

Согласно отечественным и международным рекомендациям, ионизированный Са является биологически активным и, в отличие от кальция общего, не зависит от белкового состава плазмы. Поэтому его измерение достоверно отражает статус минерального обмена. Было интересно оценить корреляцию между этими двумя лабораторными маркерами. Они имеют слабую положительную корреляцию – $\rho = 0.191$ [0.149, 0.233], $p < 0.0001$.

Лабораторная диагностика гиперпаратиреоза основывается на определении паратиреоидного гормона и кальция общего/ионизированного. В нашем исследовании мы сравнили корреляцию ПТГ и разных форм кальция (табл. 2). В обоих случаях была выявлена слабая отрицательная корреляция, что может объясняться тем, что чаще всего повышение ПТГ в плазме является компенсаторным механизмом для сохранения баланса кальция в организме.

В нашей выборке обследуемых среди пациентов с ПТГ более 65 пг/мл одновременное увеличение ПТГ и кальция общего или ионизированного было выявлено в 18 и 10% случаев соответственно. Корреляционный анализ ПТГ и разных форм кальция в выборке пациентов с высокой концентрацией

Таблица 2

Корреляционный анализ концентрации ПТГ и общего/ионизированного кальция

Показатель	По всей когорте		При ПТГ > 65 пг/мл	
	Rho [95% ДИ]	p	Rho [95% ДИ]	p
ПТГ/Са общий	-0.105 [-0.138, -0.0719]	< 0.0001	0.073 [0.0054, 0.140]	0.0345
ПТГ/Са ионизированный	-0.114 [-0.157, -0.0702]	< 0.0001	-0.096 [-0.180, -0.010]	0.0280

ПТГ показал, что в этой группе пациентов кальций общий имеет слабую положительную корреляцию с ПТГ (что ожидается, с учетом патофизиологии гиперпродукции ПТГ). Но для ионизированного кальция сохраняется отрицательная слабая корреляция. Следует отметить, что значение p в обоих случаях весьма велико, поэтому необходимо дальнейшее изучение с учетом особенностей лабораторной аналитики и выраженного влияния преаналитического этапа на концентрацию ионизированного кальция.

Основные лабораторные маркеры, используемые в настоящее время клинико-диагностическими лабораториями медицинских организаций для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена, – это 25(OH) VitD, ПТГ, кальций общий и кальций ионизированный. Аналитические характеристики определения этих маркеров определяются особенностями применяемых технологий. Мировое лабораторное сообщество уделяет большое внимание стандартизации этих методов. В составе международной организации IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) существует комитет по метаболизму костной ткани (Committee on Bone Metabolism (C-BM)), благодаря работе которого разработаны процедуры, гармонизирующие измерение данных лабораторных тестов (для производителей IVD установлены референсные процедуры измерения, поддерживается референсный международный стандартный образец, ведется мониторинг пострегистрционных испытаний аналитических систем) [8, 9].

Определение кальция общего и кальция ионизированного колориметрическим и ионселективным методами позволяет получать достоверные результаты. Но для корректной оценки этих показателей следует учитывать вариабельность показателей у конкретного пациента, а именно: особенности белкового состава крови, стабильность аналита *in vitro*, прием лекарственных препаратов, медицинские манипуляции, пищевое поведение и физические нагрузки.

При определении 25(OH)D следует учитывать, что это стероидная молекула (молекулярная масса около 400 Да), имеющая значительную гомологию с другими стероидными молекулами организма человека, и в плазме крови VitD представлен несколькими изоформами. Таким образом, точное его определение у конкретного пациента методами конкурентного иммуноанализа может представлять значительные сложности.

ПТГ – большой белковый гормон (молекулярная масса 9500 Да), и иммунохимические методы позволяют определять его концентрацию достаточно точно. Но в отличие от 25(OH)D в настоящее время нет согласованных подходов к установлению референсных интервалов для этого аналита, что, безусловно, затрудняет клиническую интерпретацию.

Наши данные о распространенности дефицита VitD в популяции и его корреляции с уровнем ПТГ сопоставимы с результатами других исследований. Но следует отметить, что корреляция между 25(OH)D и ПТГ очень слабая. Медианы ПТГ в группах существенно различаются, и в то же время они находятся в пределах референсного диапазона (10–65 пг/мл).

Необходимы дополнительные исследования для определения целевых концентраций ПТГ для оценки уровня VitD.

Была показана высокая согласованность двух методов (иммунохимического и ВЭЖХ-МС/МС) определения концентрации 25(OH)D.

Слабая корреляция между концентрацией кальция и ПТГ в нашем исследовании может быть связана с существующей проблемой отсутствия согласованных референсных интервалов ПТГ. Возможно, необходима разработка порогов принятия клинического решения для дифференциальной диагностики гиперпродукции ПТГ.

Заключение

Оценку статуса такого лабораторного маркера, как VitD, важно проводить с учетом других лабораторных показателей состояния фосфорно-кальциевого обмена. Требуются дополнительные популяционные исследования для определения клинической значимости комплексного исследования 25(OH)D, ПТГ, кальция общего и кальция ионизированного.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus // *J Nutr.* – 2004. – V. 134. – № 6. – P. 1299–1302.
2. Latic N. et al. Interaction of vitamin D with peptide hormones with emphasis on parathyroid hormone, FGF23, and the renin-angiotensin-aldosterone system // *Nutrients.* – 2022. – V. 14. – № 23. – P. 5186.
3. Hans K.K. et al. Hypoparathyroidism // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 May 22.*
4. Goyal A. et al. Hypocalcemia // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 24, 2022.*
5. Cipriani C. et al. Vitamin D in hypoparathyroidism: insight into pathophysiology and perspectives in clinical practice // *Endocrine.* – 2023. – P. 1–7.
6. Saponaro F. et al. An update on vitamin D metabolism // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21. – № 18. – P. 6573.
7. Дедов И.И. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 4–26. [Dedov I.I. et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency // *Osteoporosis and Bone Diseases.* – 2022. – V. 24. – № 4. – P. 4–26. In Russian].
8. Cavalier E. et al. The path to the standardization of PTH: is this a realistic possibility? A position paper of the IFCC C-BM // *Clin Chim Acta.* – 2021. – V. 515. – P. 44–51.
9. Wise S.A. et al. Vitamin D Standardization Program (VDSP) intralaboratory study for the assessment of 25-hydroxyvitamin D assay variability and bias // *J Ster Biochem Mol Biol.* – 2021. – V. 212. – P. 105917.

ГАЛЕКТИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: АССОЦИАЦИЯ ИХ СОДЕРЖАНИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ И ПРОГНОЗОМ

Н.Е. Кушлинский^{1,2*}, О.В. Ковалева¹, Ю.Б. Кузьмин^{1,2}, А.А. Алферов^{1,2}, Н.Н. Зыбина³, А.Н. Грачев¹, З.З. Мамедли¹, О.О. Янушевич², И.И. Стилиди¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

³ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

GALECTINS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER: ASSOCIATION OF THEIR CONTENT WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TUMORS AND PROGNOSIS

N.E. Kushlinski^{1,2*}, O.V. Kovaleva¹, Yu.B. Kuzmin^{1,2}, A.A. Alferov^{1,2}, N.N. Zyбина³, A.N. Gratchev¹, Z.Z. Mamedli¹, O.O. Yanushevich², I.I. Stilidi¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

* E-mail: biochimia@yandex.ru

Аннотация

Ввиду многогранности онкологических заболеваний функциональная роль галектинов достаточно противоречива, однако для многих типов новообразований данные маркеры играют роль промотора опухолевого роста. **Цель** – анализ содержания галектинов-1, -7, -9 в сыворотке крови больных колоректальным раком (КРР) и их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом. **Материалы и методы.** В исследование были включены 140 больных КРР, гистологически аденокарцинома толстой кишки (средний возраст – 60.7 года), и 20 здоровых доноров (средний возраст – 54.7 года). Концентрацию галектинов-1, -7, -9 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-1, -7, -9 Quantikine ELISA (R&D Systems) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 9.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана – Майера. Сравнение статистической значимости различий между показателями проводили при помощи логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$. **Результаты.** У больных КРР медиана концентрации галектина-9 была достоверно выше, чем в группе контроля: 11.05 (8.64–14.83) нг/мл в сравнении с 9.61 (6.73–13.03) нг/мл ($p = 0.049$). По содержанию галектина-1 и галектина-7 достоверных различий получено не было. Провели анализ диагностической информативности содержания галектинов сыворотки крови с учетом чувствительности и специфичности каждого маркера с помощью построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Проведенный анализ не выявил значимых ассоциаций с клинико-морфологическими характеристиками опухоли больных КРР, однако необходимо отметить тенденцию к повышению содержания галектина-9 в сыворотке крови пациентов с отдаленными метастазами и при прорастании опухоли всех слоев стенки кишки (Т3–Т4). Однофакторный анализ выявил благоприятную прогностическую значимость галектина-7 ($p = 0.05$). Для галектина-9 наблюдали тенденцию к благоприятному прогнозу при высоких уровнях маркера. Регрессионный анализ уровней исследованных галектинов методом Кокса показал отсутствие прогностической значимости содержания галектинов-1, -7 и -9 в сыворотке крови больных КРР. Обнаружили прямую корреляционную связь между уровнями галектина-1 и галектина-9 ($r = 0.216$, $p = 0.01$), для галектина-7 такой закономерности не выявлено. **Заключение.** Необходимо продолжить исследование галектинов у больных КРР в сочетании с другими биохимическими маркерами для разработки комплексных диагностических панелей в клинической онкологической практике.

Ключевые слова: галектин-1, галектин-7, галектин-9, колоректальный рак, сыворотка крови, прогноз.

Abstract

Due to the variety of oncologic diseases, the functional role of galectins is rather controversial; however, for many types of neoplasms these markers plays a role of a tumor growth promoter. **Purpose.** To study the content of galectins -1, -7, -9 in the blood serum of patients with colorectal cancer and to find any association with clinical and morphological characteristics of tumors and prognosis. **Materials**

and methods. The present trial included 140 patients with colorectal cancer (mean age 60.7 years) and 20 healthy donors (mean age 54.7 years). Clinical diagnosis in all patients was confirmed with morphological examination of tumors using International Histological Classification of Tumors of the Digestive System (WHO, 2019). Colon adenocarcinoma was confirmed in all of them. Galectins -1, -7, -9 concentrations in blood serum were tested with conventional techniques (before the described method) using the reagent kits for direct enzyme immunoassay [Human Galectin 1, -7, -9 Quantikine ELISA (R&D Systems)] according to the manufacturer's instructions. Measurements were made at automatic immunenzyme analyzer BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). The obtained data were processed with GraphPad Prizm 9.0 program. Nonparametric Mann–Whitney and Kruskal–Wallis techniques were used while comparing the obtained indicators and analyzing their relationships. The overall survival rate was calculated with Kaplan – Meier method. Comparison of statistical significance of differences between indicators was made with the logarithmic rank test. To assess the potential impact of various risk factors at patient's survival, a multivariate analysis was additionally performed using nonparametric Cox proportional hazards model. Differences and correlations were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In CRC patients, median concentration of galectin-9 was significantly higher than in the control group: 11.05 (8.64–14.83) ng/mL vs. 9.61 (6.73–13.03) ng/mL ($p = 0.049$). No significant differences were obtained for galectin-1 and galectin-7. We analyzed diagnostic informativity of the studied blood serum galectins, taking into account sensitivity and specificity of each marker by constructing ROC curves and calculating the area under them (AUC). The analysis performed did not reveal any significant associations with clinical and morphological characteristics of the tumor in colorectal cancer patients. However, it should be noted that there is a tendency to the increased level of galectin-9 in the blood serum of patients with distant metastases and in case of tumor invading into all layers of the intestinal wall (T3–T4). An univariate analysis revealed a favorable prognostic significance of galectin-7 ($p = 0.05$). High levels of marker galectin-9 showed a trend toward favorable prognosis. The regression analysis of the studied galectin levels by Cox technique showed the absence of prognostic significance of the content of galectins -1, -7 and -9 in the blood serum of colorectal cancer patients. A direct correlation was found between levels of galectin-1 and galectin-9 ($r = 0.216$; $p = 0.01$); no such pattern was found for galectin-7. **Conclusion.** Further studies of galectins in colorectal cancer patients in combination with other biochemical markers are needed, so as to develop comprehensive diagnostic panels in clinical oncological practice.

Key words: galectin-1, galectin-7, galectin-9, colorectal cancer, blood serum, prognosis.

Ссылка для цитирования: Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Зыбина Н.Н., Грачев А.Н., Мамедли З.З., Янушевич О.О., Стилиди И.И. Галектины в сыворотке крови больных колоректальным раком: ассоциация их содержания с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 50–55.

Введение

Лектины представляют собой семейство белков, способных связываться с остатками углеводов на поверхности клеток. Они экспрессируются в различных тканях и могут функционально влиять на судьбу клеток [1, 2]. Галектины, или галактозид-связывающие лектины, являются растворимыми эндогенными лектинами, вовлеченными в многочисленные процессы жизнедеятельности клеток, включая пролиферацию, адгезию, межклеточные взаимодействия и др. У позвоночных охарактеризовано более 16 галектинов, которые часто классифицируются по их общей структуре на галектины-прототипы, галектины химерного типа и галектины с тандемными повторами [3].

Галектины – белки с широким спектром экспрессии и множеством функций. Некоторые из них (галектин-1, галектин-3) широко экспрессированы во многих клетках и тканях организма, в то время как для других (галектин-7) охарактеризован крайне узкий спектр экспрессии. Галектины выполняют множество подчас противоположных биологических функций в организме человека, однако молекулярный принцип их действия еще предстоит изучить.

В опухолях экспрессия галектинов не только связана с адгезией опухолевых клеток или метастазированием, но также участвует в регуляции иммунного ответа вследствие взаимодействия с различными рецепторами. В настоящее время известно, что некоторые белки данного семейства могут в перспективе стать скрининговыми маркерами онкологических заболеваний. Одним из членов семейства галектинов является белок галектин-9, который кодируется геном *LGALS9*, расположенным на коротком плече

хромосомы 17q11.2. Галектин-9 идентифицирован в эмбриональных почках мыши и тканях лимфомы Ходжкина человека в 1997 г. [4, 5] и содержит два различных, но гомологичных домена распознавания углеводов на N-конце и C-конце. Эти два домена соединены линкерными пептидами, в зависимости от длины которых выделяют три изоформы данного белка. В отличие от галектина-1 и галектина-3, которые экспрессируются практически во всех типах клеток и тканей, галектин-9 имеет более ограниченный профиль экспрессии и экспрессируется в основном эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тимусом и эндотелиальными клетками, а также лейкоцитами и фибробластами [6–8]. Галектины, включая галектин-9, не могут секретироваться через обычный секреторный путь из-за отсутствия гидрофобных сигнальных пептидов [9]. Недавно было показано, что галектин-9 секретируется по неклассическому пути с участием экзосом [10, 11]. Основными функциями галектина-9 являются организация доменов клеточной мембраны, определение степени индукции, необходимой для активации сигнальных путей, и ограничение времени презентации рецепторов на клеточной поверхности. В контексте онкологических заболеваний эти функции галектина-9 вовлечены в апоптоз, адгезию, миграцию, рост опухоли, инвазию и метастазирование [12]. В целом галектин-9 играет иммуносупрессорную роль в опухолевом микроокружении, связываясь с несколькими рецепторами, экспрессируемыми на иммунных клетках. Первоначально галектин-9 был идентифицирован в качестве лиганда для T-клеточного иммуноглобулина и муцин-доменсодержащей молекулы 3 (TIM-3), индуци-

рующего гибель Т-клеток [13]. На сегодняшний день показано, что связывание галектина-9 с рецептором Dectin-1 способствует M2-поляризации макрофагов и подавлению противоопухолевого иммунного ответа [14]. Также было показано, что галектин-9 способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток (Tregs) вследствие взаимодействия с CD44 и их экспансии и связывания с PD-1 [15, 16]. Недавно показано, что галектин-9 способен связываться в качестве лиганда с негативным регулятором Т-клеток VISTA, что повышает его иммуносупрессорную активность [17]. Широкое присутствие галектина-9 на клетках хозяина указывает на важную, но сложную роль этого лектина, биологические эффекты которого опосредованы многочисленными рецепторами с различными и часто противоположными функциями.

Галектин-1 является первым идентифицированным белком семейства галектинов, представляет собой гомодимер, состоящий из субъединиц размером 14,5 кДа. Он экспрессируется в большинстве типов клеток и тканей, имеет цитоплазматическую, мембранную и ядерную локализацию. Стоит отметить, что данный белок не содержит сигнального пептида и секретируется напрямую через плазматическую мембрану, минуя классический путь экзоцитоза [18]. Повышенная экспрессия галектина-1 часто ассоциирована с различными патологическими процессами, включая канцерогенез и опухолевую прогрессию. Внутриклеточный галектин-1 способствует проведению сигналов от различных онкогенов, например H-Ras [19], в то время как внеклеточный галектин-1 может осуществлять взаимодействие с внеклеточным матриксом, способствуя, например, агрегации клеток [18]. Повышенная экспрессия и секреция галектина-1 продемонстрированы для многих типов опухолей, а высокий уровень его экспрессии в сыворотке крови часто ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у онкологических больных. В контексте колоректального рака (КРР) показано, что галектин-1 способствует формированию иммуносупрессорного фенотипа Т-клеток опухолевого микроокружения и его инактивация может быть новым механизмом стратегий иммунотерапии [20].

Галектин-7 идентифицирован в 1995 г. в качестве маркера кератиноцитов при изучении различных кожных заболеваний [21]. Позднее его экспрессия выявлена в других типах эпителиальных клеток. Как и многие галектины, галектин-7 проявляет противоположные эффекты в отношении опухолевой прогрессии в зависимости от типа опухоли. С одной стороны, он может способствовать росту или развитию определенных типов злокачественных новообразований, а с другой стороны, подавлять их [22]. При этом большое количество исследований посвящено изучению возможности использования системного анализа галектинов в циркуляции как по отдельности, так и в сочетании с другими маркерами в качестве диагностических параметров при онкологических заболеваниях. Так, для диагностики КРР наиболее информативным оказалось использование сочетания панели маркеров CEA + CA19-9 + Galectin-4 для достижения наибольшей чувствительности теста [23]. Однако для многих других возможных сочетаний клиническая значимость еще не определена.

Цель исследования – анализ содержания галектинов-1, -7, -9 в сыворотке крови больных КРР и их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом.

Материалы и методы

В исследование включены 140 больных КРР (средний возраст – 60,7 года) и 20 здоровых доноров (средний возраст – 54,7 года), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных и здоровых доноров, соответствуют этическим стандартам этического комитета организации и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников получено информированное добровольное согласие. Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019), у всех пациентов выявлена аденокарцинома толстой кишки.

Концентрацию галектинов-1, -7, -9 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-1, -7, -9 Quantikine ELISA (R&D Systems) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в нанogramмах или пикограммах на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 9.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана – Майера. Сравнение статистической значимости различий между показателями проводили при помощи логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

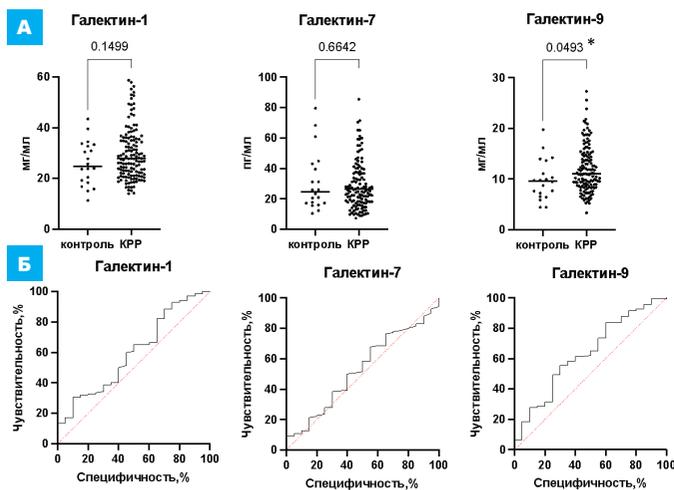
Результаты и обсуждение

У больных КРР медиана концентрации галектина-9 была достоверно выше, чем в группе контроля: 11.05 (8.64–14.83) нг/мл в сравнении с 9.61 (6.73–13.03) нг/мл ($p = 0.049$). Медиана концентрации галектина-1 в группе больных КРР составила 27.82 (21.74–36.06) нг/мл, в группе контроля – 24.83 (18.55–33.21) нг/мл ($p = 0.149$). Медиана концентрации галектина-7 в группе больных КРР равнялась 26.36 (18.21–41.31) нг/мл, в группе контроля – 24.69 (17.26–42.25) нг/мл ($p = 0.664$) (рис. 1А). Таким образом, по концентрации галектина-1 и галектина-7 достоверных различий получено не было.

Провели анализ диагностической информативности исследованных галектинов сыворотки крови с учетом чувствительности и специфичности каждого маркера с помощью построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Результаты представлены на рис. 1.

По результатам анализа выявлено, что содержание галектина-9 значимо выше в сыворотке крови пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой, однако по данным ROC-анализа на сегодняшний день его нельзя использовать в диагностике данного заболевания.

Результаты анализа ассоциации содержания галектинов-1, -7 и -9 в сыворотке крови больных КРР с клинико-морфо-



* Статистически достоверные различия.

Рис. 1. Сравнительный анализ содержания галектинов-1, -7, -9 в сыворотке крови больных КРР и здоровых доноров: А – сравнительный анализ содержания галектинов -1, -7, -9 у больных КРР и здоровых доноров; Б – анализ ROC-кривых для галектинов-1, -7, -9 у больных КРР (площадь под ROC-кривой составляет 0.60 (p=0.149), 0.530 (p=0.661) и 0.636 (p=0.049*) соответственно)

логическими характеристиками заболеваний представлены в табл. 1.

В результате анализа не выявлено значимых ассоциаций с клинико-морфологическими характеристиками опухоли больных КРР, однако необходимо отметить тенденцию к повышению содержания галектина-9 в сыворотке крови пациентов с отдаленными метастазами и при прорастании опухоли всех слоев стенки кишки (Т3–Т4).

Изучили роль галектинов-1, -7, -9 в прогнозе КРР. Для анализа показателей общей выживаемости пациентов распределили на две группы в зависимости от содержания исследуемых белков: с высоким и низким содержанием маркера относительно его медианы. Графики выживаемости больных КРР представлены на рис. 2.

Содержание галектина-1 в сыворотке крови не является прогностическим маркером у пациентов с КРР, в то время как галектин-7 является значимым прогностическим маркером данного заболевания (p=0.05). Для галектина-9 наблюдается тенденция к благоприятному прогнозу при высоких уровнях маркера (p=0.082). Данные однофакторного и многофакторного статистических анализов прогностической значимости исследованных маркеров представлены в табл. 2.

Регрессионный анализ уровней исследованных галектинов, проведенный методом Кокса, показал отсутствие про-

Таблица 1

Содержание галектинов-1, -7, -9 в сыворотке крови больных КРР с учетом клинико-морфологических характеристик опухоли

Характеристика	Галектин-1, нг/мл		Галектин-9, нг/мл		Галектин-7, пг/мл	
	Медиана (квартили)	p	Медиана (квартили)	p	Медиана (квартили)	p
Возраст, лет:						
≤ 60	25.99 (20.84–34.83)	0.167	10.94 (8.62–13.72)	0.433	26.36 (17.34–42.72)	0.440
>60	29.18 (23.33–36.16)		11.52 (8.66–16.04)		26.44 (18.31–40.6)	
Пол:						
мужской	29.08 (22.31–37.27)	0.075	10.53 (8.46–13.76)	0.147	31.05 (21.78–52.68)	0.001*
женский	26.07 (21.05–32.59)		11.8 (8.79–16.77)		22.38 (15.12–32.14)	
Стадия:						
I–II	27.21 (20.84–35.36)	0.459	10.35 (8.62–13.24)	0.124	26.99 (18.73–40.12)	0.778
III–IV	28.01 (22.91–36.36)		11.84 (8.59–15.64)		24.81 (17.97–45.42)	
Степень дифференцировки опухоли (G):						
G1	28.08 (20.8–33.96)	0.641	11.79 (9.18–16.8)	0.469	27.31 (20.04–42.67)	0.288
G2–G3	27.79 (21.06–36.46)		11.88 (9.03–15.09)		24.01 (17.26–42.26)	
Размер опухоли (T):						
T1–T2	28.99 (23.01–35.06)	0.752	9.59 (7.99–13.24)	0.076	24.81 (16.04–37.83)	0.398
T3–T4	27.79 (21.6–36.26)		11.71 (8.68–15.21)		27.08 (18.24–44.5)	
Наличие регионарных метастазов (N):						
N0	27.79 (21.17–35.99)	0.726	10.96 (8.64–13.96)	0.474	7.95 (18.21–41.31)	0.337
N1	28.08 (22.17–36.21)		11.23 (8.54–15.32)		22.97 (18.21–41.94)	
Наличие отдаленных метастазов (M):						
M0	27.97 (22.24–36.1)	0.401	10.5 (8.44–14.52)	0.067	27.08 (18.48–40.12)	0.602
M1	27.5 (20.61–35.47)		12.65 (9.56–16.47)		23.27 (16.34–54.32)	
Локализация:						
сигмовидная/ободочная кишка	27.5 (21.03–35.61)	1 vs 2=0.066	11.84 (9.37–15.29)	1 vs 2=0.008*	27.26 (17.89–41.31)	1 vs 2=0.542
прямая кишка	34.01 (26.09–39.46)	1 vs 3=0.716	8.95 (6.29–11.48)	1 vs 3>0.999	32.69 (21.54–45.89)	1 vs 3=0.914
слепая кишка	24.04 (18.7–29.88)	2 vs 3=0.039*	9.81 (8.46–14.52)	2 vs 3=0.81	22.91 (16.45–25.39)	2 vs 3=0.244
Отдел толстой кишки						
левый	29.23 (22.91–36.16)	0.021*	11.1 (8.86–15.18)	0.493	27.08 (17.78–41.63)	0.970
правый	23.75 (19.31–29.34)		10.36 (8.42–14.79)		24.75 (21.31–41.76)	

* Статистически достоверные различия.

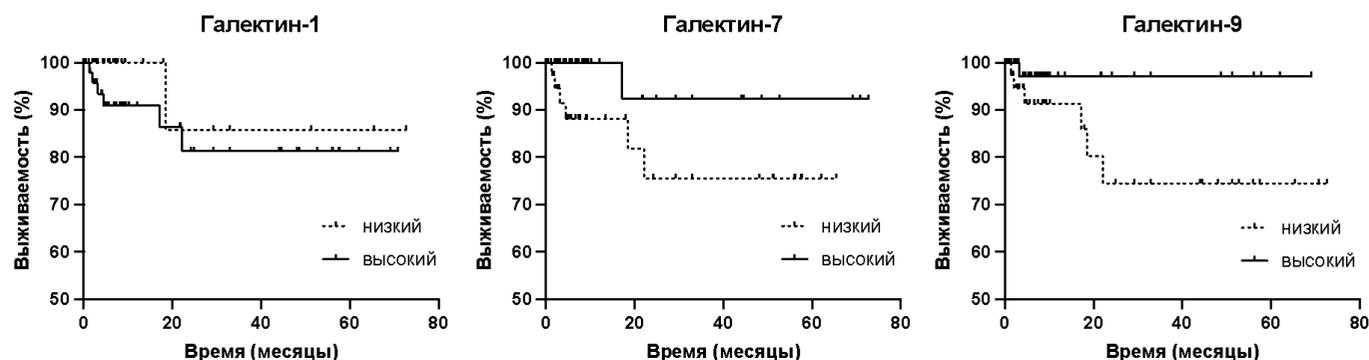


Рис. 2. Анализ общей выживаемости больных КРР в зависимости от медианы содержания галектина-1 (27.82 нг/мл), галектина-7 (26.36 пг/мл) и галектина-9 (11.05 нг/мл) в сыворотке крови

Таблица 2

Статистический анализ прогностической значимости галектинов-1, -7, -9 в сыворотке крови больных КРР

Исследуемые показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Галектин-1 (высокий/низкий)	3.041	0.633–14.59	0.275	1.011	0.935–1.059	0.652
Галектин-7 (высокий/низкий)	0.167	0.038–0.736	0.05*	0.988	0.914–1.005	0.568
Галектин-9 (высокий/низкий)	0.189	0.042–0.835	0.082	0.860	0.627–1.129	0.376

* Статистически достоверные различия.

Примечание. ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

гностической значимости содержания галектинов-1, -7 и -9 в сыворотке крови больных КРР.

На заключительном этапе провели корреляционный анализ между содержанием исследованных галектинов-1, -7, -9 в сыворотке крови больных КРР. Так, концентрация галектина-1 прямо коррелировала с уровнем галектина-9 ($r = 0.216$, $p = 0.01$). Для галектина-7 закономерностей не выявлено.

Нами продемонстрировано, что содержание галектина-9 в сыворотке крови статистически значимо повышается у больных КРР по сравнению со здоровыми донорами, для исследованных галектинов-1 и -7 такой закономерности не выявлено. Также нами отмечено более высокое содержание галектина-9 при наличии метастатической формы заболевания, что согласуется с имеющимися немногочисленными литературными данными [24]. Несмотря на то что содержание галектина-9 повышается при развитии злокачественной опухоли, анализ его прогностической значимости продемонстрировал противоположные результаты, а именно его высокое содержание при КРР ассоциировано с лучшей выживаемостью пациентов. Также авторы показали, что тканевая экспрессия галектина-9 не коррелирует с содержанием его растворимой формы в циркуляции [25]. Результаты нашего исследования показали отсутствие прогностической значимости растворимой формы галектина-9 при КРР.

В отличие от растворимой формы функции внутриклеточного галектина-9 описаны достаточно хорошо. Так, экспрессия галектина-9 в опухолевых клетках КРР ниже, чем в окружающих нормальных тканях, и низкий уровень его экспрессии положительно коррелировал с низкой дифференцировкой и регионарным метастазированием. Пациенты с высоким уровнем тканевой экспрессии галектина-9 характеризовались лучшими показателями общей выживаемости. Также в тканях с высокой экспрессией галектина-9 наблюдали повышенную инфильтрацию естественными киллерами (NK) с помощью активации Rho/ROCK1 сигнального пути, и этот факт позволяет предположить, что снижение экспрессии данного белка является одним из механизмов ухода опухоли

от иммунологического надзора [26]. В другой работе показано, что гиперэкспрессия галектина-9 способствует апоптозу и подавляет пролиферацию клеток КРР. Одним из регуляторов экспрессии галектина-9 является miR-455-5p, которая непосредственно связывается с его 3'-нетранслируемой областью и снижает его экспрессию [27]. На экспериментальной модели КРР показано, что большинство инфильтрирующих опухоль CD8⁺ Т-клеток экспрессировали Tim-3 и при связывании галектина-9, секретируемого опухолевыми клетками, подвергались апоптозу. Антитела к Tim-3, блокирующие данное связывание, препятствовали апоптозу Т-клеток и, как следствие, подавляли рост опухолей у экспериментальных животных [28]. Также показано, что снижение экзоцитоза галектина-9 и присутствия его на клеточной поверхности с использованием фармакологических ингибиторов, вызывающих дисфункцию митохондрий, может быть новой стратегией для противоопухолевой иммунотерапии [29].

В одном из исследований, посвященных галектину-1, авторы показали, что повышение его содержания в циркуляции наблюдается уже на ранних стадиях заболевания, что делает его перспективным скрининговым маркером КРР [23]. Полученные нами данные продемонстрировали, что при КРР не выявлено значимого повышения содержания галектина-1 в сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровыми донорами и при дальнейшем прогрессировании опухоли.

Интересные результаты продемонстрировали L.C. Lim и соавт. (2016), которые выявили, что содержание галектина-7 снижается в сыворотке крови больных КРР по сравнению с контрольной группой и при прогрессировании опухоли и данное изменение применимо к использованию в качестве диагностического маркера, однако в опухолях этих пациентов экспрессии галектина-7 не выявлено, что свидетельствует о его неопухолевом происхождении [30]. Нами показано, что содержание галектина-7 не различается между группами больных КРР и контролем, однако также заметили тенденцию к снижению содержания данного белка при прогрессировании заболевания.

Заключение

В исследовании были получены данные, свидетельствующие о достоверном повышении содержания галектина-9 в сыворотке крови больных КРР по сравнению со здоровыми донорами, для галектинов 1 и 7 такой закономерности выявлено не было. Однако растворимая форма галектина-9 не продемонстрировала прогностической значимости у данных пациентов. Данные других немногочисленных исследований также противоречивы.

В настоящее время галектины-1, -7, -9 не могут быть использованы в диагностике КРР. Необходимо продолжить исследование клинической значимости белков семейства галектинов у больных КРР в сочетании с другими биохимическими маркерами для разработки комплексных диагностических панелей в клинической онкологической практике.

Литература

- Sharon N. et al. Lectins as cell recognition molecules // *Science*. – 1989. – V. 246. – № 4927. – P. 227–234.
- Зыбина Н.Н. и др. Галектины: характеристика, роль в патогенезе, клиническом течении и прогнозе заболеваний // *Технологии живых систем*. – 2023. – Т. 20. – № 2. – С. 5–17. [Zybina N.N. et al. Galectins: characteristics, role in pathogenesis, clinical course and prognosis of diseases // *Technologies of Living Systems*. – 2023. – V. 20. – № 2. – P. 5–17. In Russian]
- Arthur C.M. et al. Evolving mechanistic insights into galectin functions. In: Stowell S.R., Cummings R.D., eds. *Galectins: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York. – 2015. – P. 1–35.
- Tureci O. et al. Molecular definition of a novel human galectin which is immunogenic in patients with Hodgkin's disease // *J Biol Chem*. – 1997. – V. 272. – № 10. – P. 6416–6422.
- Wada J. et al. Identification and characterization of galectin-9, a novel beta-galactoside-binding mammalian lectin // *J Biol Chem*. – 1997. – V. 272. – № 9. – P. 6078–6086.
- Chen X. et al. Intestinal epithelial cells express galectin-9 in patients with food allergy that plays a critical role in sustaining allergic status in mouse intestine // *Allergy*. – 2011. – V. 66. – № 8. – P. 1038–1046.
- Imaizumi T. et al. Interferon-gamma stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells // *J Leukoc Biol*. – 2002. – V. 72. – № 3. – P. 486–491.
- Morishita A. et al. Galectin-9 in gastroenterological cancer // *Int J Mol Sci*. – 2023. – V. 24. – № 7. – P. 6174.
- Hirashima M. et al. Galectin-9 in physiological and pathological conditions // *Glycoconj J*. – 2002. – V. 19. – № 7–9. – P. 593–600.
- Chabot S. et al. Regulation of galectin-9 expression and release in Jurkat T cell line cells // *Glycobiology*. – 2002. – V. 12. – № 2. – P. 111–118.
- Oomizu S. et al. Cell surface galectin-9 expressing Th cells regulate Th17 and Foxp3+ Treg development by galectin-9 secretion // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – № 11. – P. e48574.
- Moar P. et al. Galectin-9 as a biomarker of disease severity // *Cell Immunol*. – 2021. – V. 361. – P. 104287.
- Zhu C. et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity // *Nat Immunol*. – 2005. – V. 6. – № 12. – P. 1245–1252.
- Daley D. et al. Dectin 1 activation on macrophages by galectin 9 promotes pancreatic carcinoma and peritumoral immune tolerance // *Nat Med*. – 2017. – V. 23. – № 5. – P. 556–5567.
- Wu C. et al. Galectin-9-CD44 interaction enhances stability and function of adaptive regulatory T cells // *Immunity*. – 2014. – V. 41. – № 2. – P. 270–282.
- Madireddi S. et al. Regulatory T cell-mediated suppression of inflammation induced by DR3 signaling is dependent on galectin-9 // *J Immunol*. – 2017. – V. 199. – № 8. – P. 2721–2728.
- Yasinska I.M. et al. Ligand-receptor interactions of galectin-9 and VISTA suppress human T lymphocyte cytotoxic activity // *Front Immunol*. – 2020. – V. 11. – P. 580557.
- Camby I. et al. Galectin-1: a small protein with major functions // *Glycobiology*. – 2006. – V. 16. – № 11. – P. 137R–157R.
- Paz A. et al. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation // *Oncogene*. – 2001. – V. 20. – № 51. – P. 7486–7493.
- Cagnoni A.J. et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8(+) regulatory T cells // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2021. – V. 118. – № 21. – P. e2102950118.
- Madsen P. et al. Cloning, expression, and chromosome mapping of human galectin-7 // *J Biol Chem*. – 1995. – V. 270. – № 11. – P. 5823–5829.
- Saussez S. et al. Galectin-7 // *Cell Mol Life Sci*. – 2006. – V. 63. – № 6. – P. 686–697.
- Watanabe M. et al. Clinical significance of circulating galectins as colorectal cancer markers // *Oncol Rep*. – 2011. – V. 25. – № 5. – P. 1217–1226.
- Barrow H. et al. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium // *Clin Cancer Res*. – 2011. – V. 17. – № 22. – P. 7035–7046.
- Sideras K. et al. Circulating levels of PD-L1 and galectin-9 are associated with patient survival in surgically treated hepatocellular carcinoma independent of their intratumoral expression levels // *Sci Reports*. – 2019. – V. 9. – № 1. – P. 10677.
- Wang Y. et al. Reduced expression of galectin-9 contributes to a poor outcome in colon cancer by inhibiting NK cell chemotaxis partially through the Rho/ROCK1 signaling pathway // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 3. – P. e0152599.
- Yang Q. et al. miR-455-5p functions as a potential oncogene by targeting galectin-9 in colon cancer // *Oncol Lett*. – 2017. – V. 13. – № 3. – P. 1958–1964.
- Kang C.W. et al. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3⁺CD8⁺ T-cells in colon cancer // *Sci Rep*. – 2015. – V. 5. – P. 15659.
- Sakhnevych S.S. et al. Mitochondrial defunctionalization suppresses Tim-3-Galectin-9 secretory pathway in human colorectal cancer cells and thus can possibly affect tumor immune escape // *Front Pharmacol*. – 2019. – V. 10. – № 342.
- Lim L.C. et al. Identification of differentially expressed proteins in the serum of colorectal cancer patients using 2D-DIGE proteomics analysis // *Pathol Oncol Res*. – 2016. – V. 22. – № 1. – P. 169–177.

БИОМАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

А.А. Селиверстова, И.В. Давыдова*, А.П. Фисенко, М.А. Басаргина, М.А. Сновская, А.А. Жужула
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

BIOMARKERS OF ANGIOGENESIS DISORDERS IN DEVELOPING BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS

A.A. Seliverstova, I.V. Davydova*, A.P. Fisenko, M.A. Basargina, M.A. Snovskaya, A.A. Zhuzhula
National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

* E-mail: davydova@nczd.ru

Аннотация

При преждевременных родах и послеродовом повреждении развивающегося легкого нарушаются процессы ангиогенеза и альвеоляризации, что приводит к упрощению дистального воздушного пространства легких. Исследования биомаркеров ангиогенеза могут быть полезны для выявления младенцев с большей вероятностью развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). **Цель исследования** – определить значимые биомаркеры ангиогенеза в формировании БЛД у недоношенных детей для совершенствования прогнозирования и ранней диагностики данного заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 65 недоношенных детей, находящихся на госпитализации в отделении патологии новорожденных и детей раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва). Все пациенты были разделены на две группы: сформировавшие БЛД – 46 (71%) пациентов и не сформировавшие данное заболевание – 19 (29%) пациентов. Для исследования наиболее значимых биохимических маркеров ангиогенеза в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа. **Результаты.** Получены следующие достоверно значимые результаты: уровень PDGF в группе детей с БЛД оказался на 30% ниже, чем в группе детей без БЛД (3180 против 4783 пг/мл); уровень PECAM-1 – на четверть выше в основной группе (3624.3 пг/мл), чем в контрольной группе детей без БЛД (2724 пг/мл); уровень CTGF в группе детей с БЛД практически в два раза (217.3 пг/мл) превышал уровень в группе детей без БЛД (117.3 пг/мл). **Заключение.** Выявлено значимое превышение уровней некоторых ключевых биомаркеров ангиогенеза у детей с БЛД, а также определенная тенденция в изменении уровня других биомаркеров, играющих существенную роль в патогенезе БЛД, в том числе в процессах альвеоляризации и формирования микрососудистого русла легких.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, факторы ангиогенеза, легочная гипертензия.

Abstract

In preterm childbirth and in postpartum disorders in the developing lung, angiogenesis and alveolarization processes are damaged, what may cause simplification of the distal lung airspace. Angiogenesis biomarkers may be useful in identifying infants with a greater likelihood of developing bronchopulmonary dysplasia (BPD). **Purpose.** To determine important angiogenesis biomarkers in developing bronchopulmonary dysplasia in premature infants so as to improve prognosis and early diagnostics of this disease. **Materials and methods.** 65 premature infants who were hospitalized in the department of pathology of newborns and infants in the National Research Center for Children's Health (Moscow) were taken in the trial. All patients were divided into two groups: those who had formed bronchopulmonary dysplasia (46 patients, 71%) and those who had not formed it (19 patients, 29%). The most significant biochemical markers of angiogenesis in the blood serum were examined with the enzyme immunoassay technique. **Results.** The following reliable and marked results were obtained: PDGF level in children with BPD was lower by 30% than in children without BPD (3180 vs. 4783 pg/ml); PECAM-1 level was a quarter higher in the main group (3624.3 pg/ml) than in the control group without BPD (2724 pg/ml); CTGF level in children with BPD was almost twice higher (217.3 pg/ml) than in children without BPD (117.3 pg/ml). **Conclusion.** The researchers have revealed a significant excess in levels of some key biomarkers of angiogenesis in children with BPD; they also saw a definite trend in level changes in other biomarkers which play a significant role in BPD pathogenesis, including alveolarization and microvascular bed development.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, angiogenesis factors, pulmonary hypertension.

Ссылка для цитирования: Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина М.А., Сновская М.А., Жужула А.А. Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 56–59.

Введение

Благодаря достижениям в области перинатальной медицины за последние десятилетия увеличилась выживаемость преждевременно рожденных детей. Тем не менее недоношенные дети по-прежнему подвергаются высокому риску респираторной заболеваемости и смертности, вызванной

развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД) – хронического заболевания легких, которое возникает у младенцев, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке в неонатальном периоде.

Неоднократно было продемонстрировано, что БЛД является многофакторным заболеванием, которое связано

со сложными взаимодействиями между молекулярно-генетическими и внешнесредовыми факторами, но его патогенез до сих пор остается не до конца изученным, а стратегии профилактики БЛД – крайне ограниченными. При преждевременных родах и послеродовом повреждении развивающегося легкого нарушаются процессы ангиогенеза и альвеоляризации, что приводит к упрощению дистального воздушного пространства легких. Эти характерные гистологические изменения БЛД клинически проявляются персистирующим респираторным заболеванием с длительной потребностью в кислородной поддержке, повторяющимися респираторными обострениями с частыми госпитализациями, непереносимостью физических нагрузок, легочной гипертензией (ЛГ) [1].

Раннее нарушение роста легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и нарушение ангиокринной сигнализации могут способствовать развитию БЛД. При экспериментальном нарушении ангиогенеза у новорожденных животных снижается рост альвеол, что способствует легочной гипертензии и доказывает, что раннее повреждение развивающейся сосудистой сети может быть причиной устойчивых нарушений структуры и функции легких (сосудистая гипотеза) БЛД [2].

Преыдушие исследования показали, что изучение биомаркеров ангиогенеза может быть использовано для выявления младенцев с большей вероятностью развития БЛД [3]. Однако не ясно, могут ли ранние изменения в циркулирующих ангиогенных белках или других сигнальных путях приводить к риску БЛД и ЛГ у недоношенных детей.

Наиболее значимыми факторами ангиогенеза являются ангиопоэтин 1 (Ang1), ангиопоэтин 2 (Ang2), сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VTGF-A), сосудистый эндотелиальный фактор роста D (VEGF-D), фактор роста соединительной ткани (CTGF), молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов (PECAM-1).

Ангиопоэтины – важные модуляторы физиологической и патологической неоваскуляризации. Введение VEGF и Ang1 в качестве комбинированной генной терапии новорожденным крысам стимулировало рост легких и созревание сосудов более эффективно, чем только терапия VEGF. Ang2 также может взаимодействовать с VEGF, стимулируя ангиогенез в условиях гипоксии. Но в отсутствие достаточно сильных проангиогенных сигналов Ang2 может вызывать гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов [4].

VEGF играет критическую роль в развитии сосудов и присутствует в высоковаккуляризованных тканях. Нарушение синтеза VEGF может привести к долгосрочному повреждению паренхимы легких. Установлено значимое снижение уровней VEGF в трахеальных аспиратах у недоношенных новорожденных, родившихся на сроке 28–29 недель гестации, которые позже сформировали БЛД [5].

В 2022 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России завершилась большая научная работа по определению клинико-генетических особенностей развития новой формы БЛД у недоношенных детей, в которой проведено полноэкзомное секвенирование у 100 пациентов с БЛД. В результате отобраны восемь генетических вариантов, значимых для патогенеза БЛД, частота представленности которых у пациентов значимо отличалась от таковой в контрольной выборке. Установлена важная

роль генов *CPA3* и *CTGF*. Ген *CTGF* кодирует CTGF. Уникальная молекулярная структура CTGF позволяет ему связывать различные факторы роста: трансформирующий (TGFβ), сосудистый (VEGF) и др. Генетические варианты rs12489516 в гене *CPA3* (98,5% в группе детей с БЛД; 93,5% в группе детей без БЛД) и rs45488997 в гене *CTGF* (4% в группе детей с БЛД; 0,1% в группе детей без БЛД) имели статистически значимые различия частот аллелей в двух исследуемых группах ($p < 0,05$) [6].

CTGF играет важную роль в патогенезе различных форм легочного фиброза и сосудистых заболеваний у взрослых. Экспрессия *CTGF* активируется несколькими факторами, участвующими в ремоделировании тканей, включая TGF-β, искусственную вентиляцию и воздействие кислорода. Связывание *CTGF* с TGF-β усиливает димеризацию TGF-β с его рецепторами, таким образом облегчая передачу сигналов TGF-β. Наоборот, связывание *CTGF* с VEGF снижает доступность VEGF для его рецепторов, ингибируя индуцированный VEGF ангиогенез [7].

PDGF – тромбоцитарный фактор роста, который является важным стимулятором восстановления тканей и содержится в α-гранулах тромбоцитов. Рецепторами PDGF обладают фибробласты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Стимулируя их пролиферацию, PDGF играет важную роль в формировании кровеносных сосудов. Имеются данные о том, что уровень PDGF снижается при БЛД, что приводит к нарушению альвеоляризации, необходимой для формирования структуры здоровых легких [8]. Однако в других исследованиях при определении уровней PDGF-AA и PDGF-BB в аспирационной жидкости трахеи не было получено различий между аспиратами от детей, у которых развилась БЛД, по сравнению с аспиратами от детей, у которых БЛД не развилась [9].

PECAM 1 – гликопротеин, мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, относится к классу молекул клеточной адгезии. Ученые проанализировали образцы легких у младенцев, умерших от БЛД, и младенцев, умерших от внелегочных причин. Было показано снижение экспрессии VEGF и PECAM-1, а также снижение плотности окрашивания альвеолярных капилляров у младенцев с БЛД, что указывает на то, что развитие легочной микроциркуляторной сети у пациентов с БЛД было нарушено [10].

Цель исследования – определить значимые биомаркеры ангиогенеза в формировании БЛД у недоношенных детей для совершенствования прогнозирования и ранней диагностики данного заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 65 недоношенных детей, находящихся на госпитализации в отделении патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» г. Москвы и в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ МО «МОПЦ» г. Балашихи.

Была проведена оценка анамнестических данных (анамнез матери – наличие/отсутствие хориоамнионита, введение препаратов экзогенного сурфактанта недоношенному ребенку, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни, длительность и методы проводимой искусственной вентиляции легких, оценка наличия легочной гипертензии по данным эхокардиографии).

Показатели биомаркеров ангиогенеза у детей, сформировавших БЛД и не сформировавших БЛД (пг/мл)

Фактор	БЛД/без	Me	Q1	Q3	p-value
Ang1 (n=58)	БЛД (n=41)	11 550.40	7172.00	14 037.00	0.6
	Без (n=17)	13 300	7536.60	19 003.60	
Ang2 (n=65)	БЛД (n=46)	7018.90	5726.15	8700.25	0.81
	Без (n=19)	6623.80	5877.10	9304.60	
VEGF-A (n=58)	БЛД (n=40)	108.7	47.77	197.17	0.9
	Без (n=18)	78.4	48.03	234.63	
VEGF-D (n=51)	БЛД (n=36)	1.8	1.5	2.4	0.87
	Без (n=15)	1.9	1.7	2.2	
PDGF-BB (n=49)	БЛД (n=34)	3180	2503	5016	0.024
	Без (n=15)	4783	3372	6170	
PECAM-1 (n=60)	БЛД (n=43)	3624.3	1413	4845	0.24
	Без (n=17)	2724.0	1171	3565	
CTGF (n=30)	БЛД (n=19)	217.3	167.3	759	0.044
	Без (n=11)	117.3	72.3	192.3	

Факторы ангиогенеза в сыворотке крови были исследованы с помощью метода иммуноферментного анализа.

В работе использовали аппарат математико-статистического системного анализа с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и процессора электронных таблиц Microsoft® Excel-2010 (Microsoft, США). Сравнение совокупностей проводили путем расчета t-критерия Стьюдента, корреляцию показателей оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Срок гестации при рождении пациентов составил от 23 до 33 недель (Me = 28 недель [26; 30]). Из них 32 (49%) ребенка родились на сроке гестации от 23 до 27 недель 6 дней и 33 (51%) ребенка – на сроке гестации от 28 до 33 недель.

Масса тела пациентов при рождении составила от 480 до 1840 г (Me = 970 г [790; 1200]). Большинство недоношенных детей имели экстремально низкую массу тела при рождении (43 (66%) пациента), остальные пациенты родены с очень низкой (14 (22%) пациентов) и низкой массой тела (8 (12%) пациентов).

Все недоношенные дети были разделены на две группы: сформировавшие БЛД (46 (71%) пациентов) и не сформировавшие данное заболевание (19 (29%)).

Диагноз БЛД выставлялся детям старше 28 суток жизни при сохраняющейся потребности в дозации кислорода, а также при наличии специфической клинико-рентгенологической симптоматики.

В группе детей, сформировавших БЛД, средний гестационный возраст был ниже (Me = 27 недель [26; 28.6]), чем в группе с БЛД (Me = 30 недель [29.3; 31.6]). Масса тела при рождении у детей с БЛД также была достоверно ниже (Me = 920.00 г [772.5; 987.5] в сравнении с Me = 1150 г [1046; 1510], p = 0.0002).

Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни также была ниже у детей, сформировавших в последующем БЛД (на первой минуте Me = 5 баллов [4; 5], на пятой минуте Me = 6 баллов [6; 7]), в сравнении с детьми без БЛД (на первой минуте Me = 6 баллов [5; 6], на пятой

минуте Me = 6 баллов [6; 7]), что указывает на значимость перенесенной гипоксии (p = 0.0029; p = 0.048). Инвазивную вентиляцию легких проводили чаще в группе детей с БЛД (у 44 из 46 детей – 95,65%), чем в группе пациентов без БЛД (у 7 (36,84%) из 19 пациентов). Полученные данные подтверждают общепризнанные критерии формирования БЛД.

При оценке клинического анализа крови определились более низкие уровни гемоглобина у детей с БЛД (Me = 111 г/л [101; 126]), тогда как у детей без данного заболевания средний уровень составил 122 г/л [106.5; 137], что указывает на уменьшение кислородной емкости крови у детей с БЛД. Значимой корреляции по данным лейкоцитарной формулы получено не было. По данным неоднократно проведенных эхокардиографических исследований, ни у одного пациента не было отмечено легочной гипертензии.

Результаты анализа уровней исследуемых маркеров ангиогенеза отображены в табл. 1.

У обследованных нами детей с БЛД медиана концентрации PDGF-BB составила 3180 пг/мл, а у детей без БЛД – 4783 пг/мл (p = 0.024), что свидетельствует о характерных изменениях в легочной ткани при формировании БЛД: нарушении ангиогенеза, септации и альвеоляризации при формировании структуры легких.

Уровень PECAM-1 в группе детей с БЛД был на четверть ниже (3624.3 пг/мл), чем в группе детей без БЛД (2724 пг/мл), что совпадает с результатами проведенных ранее исследований, где было выявлено его достоверное снижение в группе детей с БЛД. Это свидетельствует о нарушении развития легочной микроциркуляторной сети у данных пациентов.

Уровень CTGF в группе детей с БЛД практически в два раза (217.3 пг/мл) превышает уровень в группе детей без БЛД (117.3 пг/мл). Это объясняется тем, что экспрессия CTGF активируется искусственной вентиляцией и токсическим воздействием кислорода на этапе формирования БЛД с индуцированием воспаления в легочной ткани. Также при повышении CTGF происходят ингибирование VEGF и повреждение рецептора 2 VEGF, что приводит к значимому разрушению воздушных полостей и сосуди-

стой сети, формированию пневмофиброза, характерного для патогенеза БЛД. Полученные результаты согласуются с данными молекулярно-генетических исследований, установивших важную роль гена *CTGF* в патогенезе БЛД [6].

Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных и показателей биомаркеров ангиогенеза продемонстрировал, что имеется обратная связь между уровнем *Ang2* и возрастом пациента на момент взятия крови ($R = -0.48$, $p = 0.004$), что доказывает его антиангиогенное действие в условиях гипоксии (первые дни жизни), приводящее к гибели эндотелиальных клеток и регрессии сосудов.

Отмечена прямая корреляция между уровнем *VEGF-D* и возрастом пациента ($R = 0.46$, $p = 0.0006$), а также массой тела на момент забора крови ($R = 0.5$, $p = 0.0002$). У детей, рожденных с меньшей массой, а также меньшим сроком гестации, в большей степени нарушается ангиогенез сосудов легких, чем и объясняются более низкие концентрации *VEGF-D* в сыворотке крови. Именно эта когорта детей чаще формирует БЛД. В противоположность этому дети, рожденные с большей массой тела, а также большим сроком гестации, имеют более высокие концентрации *VEGF-D* в сыворотке крови, в связи с чем у них ангиогенез нарушается в меньшей степени.

Для остальных биомаркеров ангиогенеза достоверных различий выявлено не было. Нельзя исключить, что некоторые из изученных факторов не играют решающей роли в альвеоло- и ангиогенезе при формировании БЛД. Но мы предполагаем, что при расширении выборки, а также изменении критериев подбора пациентов (например, включение пациентов с подтвержденной по данным эхокардиографии легочной гипертензией) для исследования возможно получение более достоверных результатов. На сегодняшний день нет информации о том, что происходит при нормальном развитии ребенка в неонатальном периоде. Возможно, у многих факторов тканевого роста и созревания есть определенная возрастная динамика, но по понятным причинам показатели здоровых новорожденных в научной литературе отсутствуют.

Заключение

При оценке клинико-анамнестических данных пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, были получены результаты, соответствующие общепризнанным критериям формирования данной патологии.

По результатам иммуноферментного анализа содержания биомаркеров ангиогенеза, проведенного у пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, выявлено значимое превышение уровней некоторых ключевых показателей в группе детей с БЛД (*PDGF-BB*, *CTGF*), а также определенная тенденция в изменении уровней других биомаркеров. Необходимо проведение дальнейших исследований данных факторов ангиогенеза на более обширных группах, так как именно эти биомаркеры могут помочь предсказать формирование хронической респираторной патологии у недоношенных новорожденных.

Понимание взаимодействия факторов роста, факторов транскрипции и воспалительных процессов, регулирующих нормальное развитие паренхимы и микрососудистого русла легких, а также их роли в патогенезе БЛД является принципиально значимым. Изучение данной проблемы будет способствовать разработке новых методов лечения,

направленных на стимулирование правильного альвеоло- и ангиогенеза, а также на профилактику пневмофиброза и легочной гипертензии у недоношенных детей.

Авторы выражают особую благодарность главному научному сотруднику, заведующей лабораторным отделом д.м.н. Е.Л. Семикиной; заведующей лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии, ведущему научному сотруднику, к.м.н. Н.М. Алябьевой; заместителю главного врача по педиатрической части ГБУЗ МО «МОПЦ», главному внештатному специалисту-неонатологу Министерства здравоохранения Московской области, к.м.н. А.С. Петровой.
Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Селиверстова А.А. и др. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 6–11. [Seliverstova A.A. et al. Mechanisms of pulmonary hypertension development in children with bronchopulmonary dysplasia // Doctor.ru. – 2022. – V. 21 – № 3. – P. 6–11. In Russian].
2. Mourani P.M. et al. Early PVD in preterm infants is associated with late respiratory outcomes in childhood // Am J Respir Crit Care Med. – 2018. – V. 199. – № 8. – P. 1020–1027.
3. Lal C.V. et al. Biomarkers, early diagnosis, and clinical predictors of bronchopulmonary dysplasia // Clin Perinatol. – 2015. – V. 42. – № 4. – P. 739–754.
4. Sato T. et al. Vitreous levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in eyes with retinopathy of prematurity // Am J Ophthalmol. – 2011. – V. 151. – № 2. – P. 353–357.
5. Been J.V. et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia // Pediatr Res. – 2010. – V. 67. – № 1. – P. 83–89.
6. Бондарь В.А. и др. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии // Кремлевская медицина. – 2022. – № 1. – С. 5–9. [Bondar V.A. et al. The role of genetic predictors in preclinical diagnostics of bronchopulmonary dysplasia // Kremlin Medicine Journal. – 2022. – № 1. – P. 5–9. In Russian].
7. Wang X. et al. *CTGF*: a potential therapeutic target for bronchopulmonary dysplasia // Eur J Pharmacol. – 2019. – V. 860. – P. 172588.
8. Oak P. et al. The BPD trio? Interaction of dysregulated PDGF, VEGF, and TGF signaling in neonatal chronic lung disease // Mol Cell Pediatr. – 2017. – V. 4. – № 1. – P. 11.
9. Popova A.P. et al. Reduced platelet-derived growth factor receptor expression is a primary feature of human bronchopulmonary dysplasia // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2014. – V. 307. – № 3. – P. 231–239.
10. Bhatt A.J. et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – V. 164. – P. 1971–1980.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НЕПАРНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

А.Г. Шулешова*, А.А. Лисица, Д.В. Данилов, З.Н. Голикова

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

DIAGNOSTIC ASPECTS OF CHANGES IN THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT MUCOUS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF UNPAIRED VISCERAL BRANCHES OF THE ABDOMINAL AORTA

A.G. Shuleshova*, A.A. Lisitsa, D.V. Danilov, Z.N. Golikova

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

*E-mail: shuleshova@yandex.ru

Аннотация

Цель – оценить эндоскопические, морфологические проявления гастродуоденопатий, статус *Helicobacter pylori* (Hp) и секреторную функцию у больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. **Материалы и методы.** Обследовано 118 больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты в возрасте от 45 до 89 лет. Группу сравнения составили 120 больных без атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Больные обеих групп имели атеросклероз коронарных артерий. Состояние слизистой оболочки пищевода (СОП), желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки оценивали с помощью эндоскопического исследования, выполняли биопсию слизистой пищевода и желудка для морфологического исследования и определения Hp-инфекции. Определение кислотной продукции выполняли методом эндоскопической рН-метрии. Для верификации окклюзионно-стенозных поражений непарных висцеральных ветвей брюшной аорты использовали ультразвуковое доплерографическое исследование в качестве скринингового метода, компьютерную томографическую ангиографию, аортографию непарных висцеральных ветвей брюшной аорты с применением мульти-спиральной компьютерной томографии. **Результаты.** При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ у пациентов с верифицированным диагнозом хронической абдоминальной ишемии в 94.2% случаев отмечена атрофия СОЖ (очаговая или диффузная). Эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) СОЖ сочетались с атрофическими изменениями слизистой: эрозией желудка – у 55.1% пациентов, язвой желудка – у 27.1% пациентов. Частота выявленных очаговых изменений СОП составила 27.9%, а СОЖ – 54.1% в основном вследствие кишечной метаплазии. **Заключение.** В результате проведенного исследования сформулированы основные диагностические критерии, характерные для ЭЯП ишемической этиологии.

Ключевые слова: атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, атрофический гастрит, гастродуоденальные эрозии и язвы, ХИОП.

Abstract

Purpose. To evaluate endoscopic and morphological manifestations of gastroduodenopathies, as well as *Helicobacter pylori* (Hp) state and secretory function in patients with atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta. **Materials and methods.** 118 patients with atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta, aged 45–89, were examined. The comparison group consisted of 120 patients without atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta. Patients of both groups had atherosclerosis of coronary arteries. The mucous membrane in esophagus, stomach and duodenum was examined at endoscopy; morphological tests and Hp infection tests were made using biopsies taken from the esophagus and stomach mucous. Acidic production was measured with endoscopic pH-metry. So as to verify occlusive-stenotic lesions in the unpaired visceral branches of the abdominal aorta, the following diagnostic tools were used: ultrasound Dopplerography for screening, computed tomographic angiography, aortography of unpaired visceral branches of the abdominal aorta with multispiral computed tomography. **Results.** At the endoscopic examination of upper gastrointestinal tract in patients with verified diagnosis of chronic abdominal ischemia, atrophy of stomach mucous (focal or diffuse) was met in 94.2% of cases. Erosive and ulcerative lesions in the stomach mucous were combined with atrophic changes in the mucous: erosion in the stomach – in 55.1%; ulcers in the stomach – in 27.1%. The incidence of detected focal changes in the esophageal mucous was 27.9%, in the stomach mucous – 54.1%, mostly due to intestinal metaplasia. **Conclusion.** The results obtained in the trial helped the researchers to formulate basic diagnostic criteria specific for erosive-ulcerative lesions of ischemic etiology.

Key words: atherosclerosis, unpaired visceral branches, abdominal aorta, atrophic gastritis, gastroduodenal erosions and ulcers, chronic gastrointestinal ischemia.

Ссылка для цитирования: Шулешова А.Г., Лисица А.А., Данилов Д.В., Голикова З.Н. Диагностические аспекты изменений слизистой верхних отделов ЖКТ у больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 60–67.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин преждевременной смерти жителей планеты [1, 2]. До 80% пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, церебральным атеросклерозом имеют разной степени выраженности клинические проявления хронической ишемии органов пищеварения (ХИОП), представляющей собой группу редких и чрезвычайно опасных заболеваний, обусловленных поражением одной или нескольких непарных ветвей брюшной аорты [3–6].

Атеросклероз артерий непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, кровоснабжающих пищеварительные органы, по частоте распространения занимает пятое место после атеросклероза коронарных артерий, аорты, брахиоцефальных и почечных артерий [7, 8]. Наиболее часто поражаются чревный ствол, проксимальные части верхней, нижней брыжеечных и селезеночной артерий, реже – гастродуоденальные и печеночные артерии меньшего калибра. Атеросклеротический процесс в пораженных сосудах приводит к стенозированию или окклюзированию просвета, сопровождаясь развитием хронической абдоминальной ишемии и проявляясь главным образом приступами абдоминальгий в периоды функциональной активности пищеварительных органов [9–11].

В половине случаев диагноз ХИОП устанавливается при развитии острого нарушения мезентериального кровообращения. Смертность с пятилетней продолжительностью заболевания у бессимптомных пациентов с ХИОП достигает 40%, а при поражении трех основных висцеральных артерий – 86% [12–14].

В отличие от клинических проявлений острой мезентериальной ишемии картина ХИОП менее ясна, так как имеет множество клинических «масок», ее проявления свойственны различным заболеваниям органов ЖКТ и не являются специфичными [3, 4, 9, 15, 16].

Поражение ветвей брюшной аорты может протекать бессимптомно [17, 18]. Сужение одного сосуда более чем на 70% запускает процесс коллатерального кровообращения, клинические проявления у пациентов еще отсутствуют [19].

Первое место среди клинических форм ХИОП занимает ишемическая гастродуоденопатия. Несмотря на то что желудок обильно снабжен кровеносными сосудами и чревный ствол, левая желудочная артерия, печеночная артерия отдают ему свои ветви, кровоснабжение желудка в различных отделах неодинаково. Пилорический отдел и малая кривизна желудка имеют менее обильную сеть артериальных сосудов, и поэтому эти отделы считают наиболее уязвимыми при абдоминальной ишемии [20, 21]. Нарушение кровоснабжения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) приводит к снижению продукции эпителиальными клетками защитных мукозосубстанций, что способствует язвообразованию.

Информативным методом диагностики органов верхних отделов ЖКТ является эндоскопическое исследование. Как показали многочисленные исследования, хроническая абдоминальная ишемия ведет к развитию дегенеративно-дистрофических изменений в органах желудочно-кишечного тракта, которые проявляются атрофией слизистой оболочки с образованием эрозий или язвенных дефектов [22–24]. Л.Б. Лазебник и соавт. (2003) указывают, что язвенные поражения желудка и ДПК характерны для 18% больных со стенозом чревного ствола и 50% больных с поражением верхней брыжеечной артерии [20]. По данным Е.Н. Шубиной (2000), частота формирования эрозий, язв желудка и луковицы ДПК (ЛДПК) при висцеральной ишемии достигает 46.2% случаев [25].

По данным О.Ш. Ойноктиновой и соавт. (2001), при стенозах менее 50% просвета артерии чаще диагностируются атрофические изменения слизистой, а при стенозах более 50% чаще выявляются эрозивно-язвенные поражения. Менее выраженная степень атрофии слизистой желудка при значительном сужении просвета артерии может быть обусловлена компенсаторными реакциями, включающими формирование сосудистых коллатералей, и открытием артериовенозных анастомозов. Наиболее высокая предрасположенность к появлению эрозий и язв отмечена при стенозе чревного ствола, составляющем 50–75% просвета артерии. В этих условиях на фоне ощутимого уменьшения объемного кровотока в чревном стволе отсутствует возможность компенсации кровотока через систему коллатералей, так как для их развития необходимы ишемия и гипоксия тканей, характерные для сужения артерии более чем на 75%, и возникновение определенного градиента внутрисосудистого давления [7]. Отсутствие должного лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и ЛДПК приводит к осложнениям – желудочно-кишечным кровотечениям или перфорации [4, 26, 27].

Гистологическими признаками ишемического поражения желудка являются гиперплазия поверхностно-язвенного, железистого эпителия в сочетании с диффузной атрофией желез. Наличие атрофических изменений слизистой оболочки на фоне стеноза чревного ствола указывает на компенсированное течение хронической абдоминальной ишемии [7, 28]. При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ и ДПК, наряду с признаками атрофии и дистрофии слизистой, выявляются расширение и полнокровие капилляров, кровоизлияние в собственную пластинку слизистой оболочки, геморрагическое пропитывание стромы, истончение слизистой желудка, уменьшение глубины желудочных ямок и желез, а также наличие склеротических изменений в слизистой и мышечной пластинке собственной слизистой [28–30].

Приведенная информация указывает на необходимость поиска более достоверных признаков ангиогенной гастродуоденопатии, позволяющих определить нарушение микроциркуляции и, возможно, его степень. Это позволит улучшить раннюю диагностику патологических изменений верхних отделов ЖКТ, определить стадию патологического процесса, степень недостаточности кровоснабжения и лечебные подходы.

Цель исследования – оценить эндоскопические, морфологические проявления гастродуоденопатий, *Helicobacter pylori* (Hр)-статус и секреторную функцию у больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты.

Материалы и методы

Изучено 118 больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты в возрасте от 45 до 89 лет. Группу контроля составили 120 больных без атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Больные обеих групп имели атеросклероз коронарных артерий. Пациенты мужского пола (61%) преобладали во всех возрастных группах. Пациенты пожилого и старческого возрастов составили большинство исследуемых. Среди женщин наибольшее количество наблюдалось в возрастном диапазоне от 75 до 89 лет.

Пациенты обследованы по единому плану, включающему проведение лабораторных, клинических и инструментальных исследований, у всех проводили сбор жалоб и анамнеза, заполнение опросников для диагностики желудочно-кишечных и кардиологических симптомов.

Таблица 1

Результаты эндоскопического обследования больных (n = 238)

Данные ЭГДС	Основная группа (n = 118)		Контрольная группа (n = 120)	
	n	%	n	%
Катаральные изменения СОП	5	4.2	8	6.7
Эрозии пищевода	34	28.8	35	29.2
Катаральные изменения СОЖ	3	2.5	6	5
Очаговая атрофия слизистой желудка	54	45.9	38	31.7
Диффузная атрофия слизистой желудка	57	48.3	9	7.5
Эрозии желудка	89	75.4	57	47.5
Язвы желудка	32	27.1	7	5.8
Эрозии ЛДПК	17	14.4	18	15
Язвы ЛДПК	15	12.7	5	4.2

Диагноз эрозивных изменений желудка подтверждали клинической симптоматикой и результатами эндоскопического исследования. Диагностическую эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) выполняли эндоскопами EVIS EXERA II GIF-Q180 и EVIS EXERA II GIF-H180 фирмы OLYMPUS, оценивали состояние слизистой оболочки пищевода (СОП), СОЖ и ДПК с применением NBI и ZOOM, выполняли биопсию слизистой пищевода, тела и антрального отдела желудка (АОЖ). Исследование СОЖ на наличие Нр проводили морфологическим методом. Степень Нр в слизистой оболочке оценивали по критериям, предложенным Л.И. Аруиным и соавт. (1995) [29]. Определение кислотной продукции выполняли методом эндоскопической рН-метрии.

Для верификации окклюзионно-стенотических поражений непарных висцеральных ветвей брюшной аорты использовали ультразвуковое доплерографическое исследование в качестве скринингового метода, компьютерную томографическую ангиографию, аортографию непарных висцеральных ветвей брюшной аорты с использованием мультиспиральной компьютерной томографии.

Результаты

При проведении ЭГДС выявлены эндоскопические признаки изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и ЛДПК (табл. 1).

При ЭГДС в основной группе (ОГ) язвы желудка выявлены у 27.1% пациентов (рис.1), эрозии желудка – у 75,4% пациентов, язвы ЛДПК – у 12,7%. Язвенные дефекты были поверхностные, неправильной формы, множественные, располагающиеся преимущественно в антральном отделе желудка и теле по малой кривизне на фоне атрофии СОЖ. Размеры язв составили от 8 до 35 мм. В ОГ атрофические изменения СОЖ зафиксированы у 94,2% пациентов (в виде очаговой и диффузной атрофии), тогда как в контрольной группе (КГ) очаговая атрофия выявлена у 31,7%, а диффузная – у 7,5%. В КГ чаще выявлялись эрозии (47,5%), язвы желудка и ДПК зафиксированы у 10% пациентов. Установленные поражения СОЖ и слизистой ДПК в большинстве случаев имели сочетанный характер изменений (табл. 2). Характерными клиническими особенностями эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при хронической абдоминальной ишемии является манифестация заболевания в виде кровотечения, что отмечено у 10% больных ОГ. У большинства пациентов ОГ язвенные дефекты СОЖ и ДПК впервые возникли в пожилом возрасте на фоне отсутствия наследственной

Таблица 2

Результаты сопоставления эндоскопических данных основной и контрольной групп

Данные ЭГДС	Основная группа (n = 118)		Контрольная группа (n = 120)	
	n	%	n	%
Очаговая атрофия СОЖ + эрозии желудка	43	36.4	10	8.3
Диффузная атрофия СОЖ + эрозии желудка	46	39	4	3.3
Язвы желудка + эрозии желудка	15	12.7	5	4.2
Язвы ЛДПК + эрозии ЛДПК	7	5.9	3	2.5
Эрозии желудка + эрозии ЛДПК	11	9.3	12	4.2
Язвы желудка + язвы ЛДПК	3	2.5	2	1.7



Рис. 1. Эндофото язвы желудка на фоне атрофии слизистой

предрасположенности, гастроэнтерологического анамнеза и сезонности обострений.

Как видно из табл. 2, атрофические изменения СОЖ в сочетании с эрозиями выявлены у 74,4% пациентов ОГ (рис. 2), размер эрозий составил от 0.1 до 0.4 см, многие из них были с налетом гематина, преимущественная локализация – антральный отдел и тело желудка. У пациентов КГ сочетание атрофии и эрозий отмечено лишь в 11,6% случаев. В основном эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) сопутствовали воспалительным изменениям СОЖ. Эрозии локализовались во всех отделах желудка, но наиболее часто локализация их фиксировалась в антральном отделе. Размеры их составили от 0.1 до 0.2 см. Часто язвы желудка сочетались с эрозивным поражением слизистой. Установленное разнообразие патоморфологических изменений верхних отделов ЖКТ скорее всего связано со степенью стеноза артерий и выраженностью ишемии органов.

Сравнение результатов эндоскопических данных выраженности эрозивного эзофагита представлено в табл. 3.

Как видно из представленных данных, в ОГ преобладала степень В эрозивного эзофагита (52,9%), в КГ – степень А (40%). Степень С диагностирована чаще в КГ (14,3%), чем в ОГ (8,8%). Среди пациентов обеих групп реже всего встречаются степени С и D.

При проведении эндоскопического исследования, дополненного ZOOM + NBI и морфологической верификацией, у 65 (27,3%) обследованных пациентов выявлены следую-

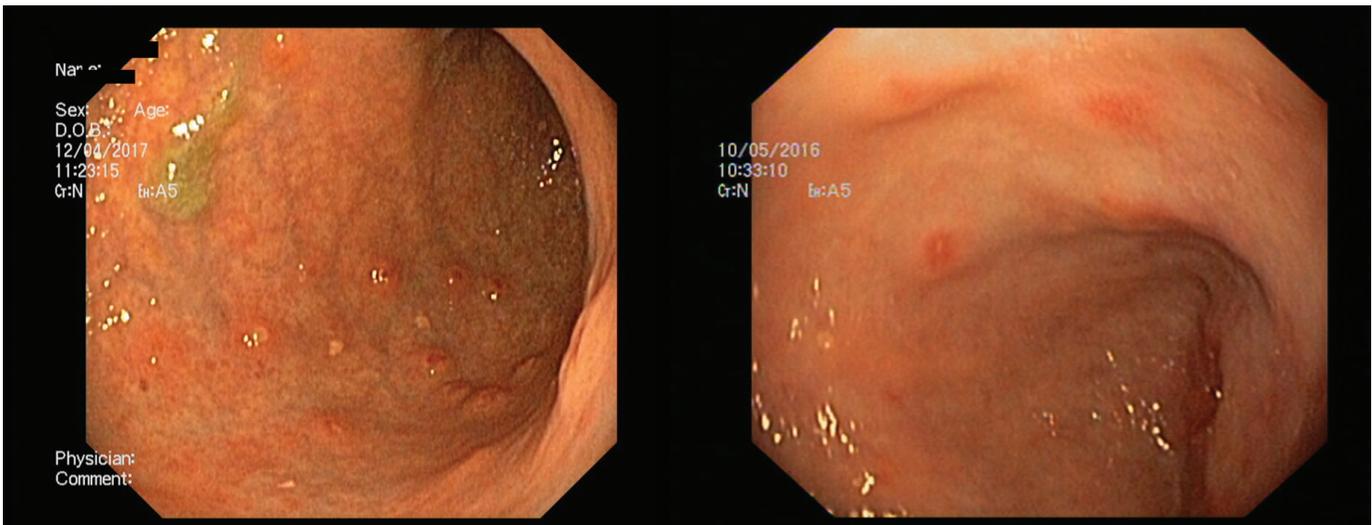


Рис. 2. Эндофото эрозий желудка на фоне атрофии слизистой

Таблица 3

Оценка степени выраженности эрозивного эзофагита по Лос-Анджелесской классификации

Степень эрозивного эзофагита	ОГ		КГ	
	абс.	%	абс.	%
A	11	32.4	14	40
B	18	52.9	12	34.3
C	3	8.8	5	14.3
D	2	5.9	4	11.4
Всего	34	100	35	100

щие очаговые изменения слизистой оболочки пищевода: гиперпластические полипы кардиоэзофагеального перехода, метаплазия эпителия пищевода (желудочного или кишечного типа) (табл. 4).

Как следует из представленных данных, у пациентов ОГ желудочная метаплазия (13.6%) встречалась чаще, чем в КГ (9.2%). Гиперпластические полипы встречались примерно с одинаковой частотой у пациентов обеих групп: 9.3% в ОГ и 10.8% в КГ. Кишечная метаплазия выявлена у 4.2% пациентов ОГ и у 5% пациентов КГ. Дисплазия (low-grade) выявлена только у трех пациентов.

Морфологические данные, полученные при биопсии слизистой оболочки желудка у больных обеих групп, представлены в табл. 5.

Как следует из представленных данных, для больных ОГ характерен хронический атрофический гастрит (ХАГ), выявленный у 111 (94.1%) пациентов по сравнению с КГ, где ХАГ зафиксирован у 47 (39.2%) пациентов.

Хроническое воспаление при ХАГ представлено преимущественно в АОЖ и теле желудка (ТЖ) первой степени воспаления – 68.6 и 53.4% соответственно. Активность воспаления первой и второй степени в АОЖ встречалась примерно в равном соотношении – 49.1 и 44.9%; а в ТЖ – 37.3 и 27.1% соответственно.

Хроническое воспаление СОЖ в ОГ при хроническом неатрофическом гастрите (ХНГ) в теле желудка представлено первой и второй степенями (по 2.5%). Нейтрофильная инфильтрация у 3.4% пациентов представлена первой, у 1.7% – второй степенью. В антральном отделе желудка при ХНГ в ОГ представлена второй и третьей степенями хронического воспаления (по 2.5%).

Таблица 4

Результаты изучения изменений слизистой оболочки пищевода с помощью дополнительных эндоскопических и морфологических методов исследования

Выявленные очаговые изменения пищевода	ОГ (n = 118)		КГ (n = 120)	
	n	%	n	%
Гиперпластические полипы	11	9.3	13	10.8
Желудочная метаплазия	16	13.6	11	9.2
Кишечная метаплазия	5	4.2	6	5
Дисплазия	1	0.8	2	1.7
Очаговых изменений не выявлено	85	72.1	88	73.3

В отличие от ОГ в КГ диагностирован высокий процент ХНГ, который составил 60.8%. ХНГ ТЖ характеризовался преимущественно первой и второй степенями – 15 и 38.3% соответственно, в АОЖ – второй и третьей степенями (19.2 и 41.7% соответственно). В КГ нейтрофильная инфильтрация ТЖ была первой и второй степени – 29.2 и 30.8% соответственно, в АОЖ – второй и третьей степени (30 и 27.5% соответственно). В КГ хроническое воспаление при ХАГ в ТЖ представлено второй и третьей степенями воспаления (20.8 и 14.1% соответственно); в АОЖ диагностирована вторая степень воспаления (31.7%). Нейтрофильная инфильтрация ТЖ при ХАГ в КГ представлена в основном первой степенью воспаления – 15.8%, в АОЖ – второй степенью (24.2%). Кишечная метаплазия диагностирована в два раза чаще в ОГ и обнаружена в ТЖ в 11.9% случаев, в АОЖ – в 29.7%.

В результате эндоскопического исследования желудка с применением сочетанных эндоскопических методик ZOOM + NBI, подтвержденного морфологически, установлено, что 139 (58.4%) пациентов очаговых изменений СОЖ не имеют – 54 пациента ОГ и 85 пациентов КГ, очаговые изменения СОЖ чаще встречались у пациентов ОГ – 54.2% в сравнении с 29.2% КГ. Распределение выявленных очаговых изменений представлено в табл. 6.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, в обеих группах наиболее распространена кишечная метаплазия, однако у пациентов ОГ она встречалась в два раза чаще (41.5%), чем у пациентов КГ (20%). Редко встречались ворсинчатые и тубулярно-ворсинчатые аденомы, гиперпластические полипы в обеих группах составили около 5%. У 15 пациентов с выявленными очаговыми изменениями СОЖ отмечено сочетание нескольких видов изменений: у четырех пациен-

Результаты морфологического исследования слизистой тела и антрального отдела желудка

Морфологические изменения	ОГ		КГ	
	ТЖ	АОЖ	ТЖ	АОЖ
ХНГ				
Хроническое воспаление (моноклеарная инфильтрация)				
Первая степень	3 (2.5%)	2 (1.7%)	18 (15%)	0
Вторая степень	3 (2.5%)	2 (1.7%)	46 (38.3%)	23 (19.2%)
Третья степень	1 (0.8%)	3 (2.5%)	9 (7.5%)	50 (41.7%)
Активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация)				
Первая степень	4 (3.4%)	3 (2.5%)	35 (29.2%)	4 (3.3%)
Вторая степень	2 (1.7%)	3 (2.5%)	37 (30.8%)	36 (30%)
Третья степень	0	1 (0.8%)	0	33 (27.5%)
Нет активности	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
ХАГ				
Хроническое воспаление (моноклеарная инфильтрация)				
Первая степень	63 (53.4%)	81 (68.6%)	5 (4.2%)	0
Вторая степень	40 (33.9%)	30 (25.4%)	25 (20.8%)	38 (31.7%)
Третья степень	8 (6.8%)	0	17 (14.1%)	9 (7.5%)
Активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация)				
Первая степень	44 (37.3%)	58 (49.1%)	19 (15.8%)	12 (10%)
Вторая степень	32 (27.1%)	53 (44.9%)	10 (8.3%)	29 (24.2%)
Третья степень	0	0	5 (4.2%)	6 (5%)
Нет активности	35 (29.7%)	0	13 (10.8%)	0
Кишечная метаплазия	14 (11.9%)	35 (29.7%)	9 (7.5%)	15 (12.5%)

Примечание. ТЖ – тело желудка; АОЖ – антральный отдел желудка; ХНГ – хронический неатрофический гастрит; ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Таблица 6

Изучение очаговых изменений СОЖ с помощью дополнительных эндоскопических методов исследования

Выявленные очаговые изменения слизистой желудка	ОГ		КГ	
	абс.	%	абс.	%
Гиперпластический полип	7	5.9	6	5
Тубулярная аденома	3	2.5	2	1.7
Тубулярно-ворсинчатая аденома	2	1.7	2	1.7
Ворсинчатая аденома	1	0.8	0	0
Кишечная метаплазия	49	41.5	24	20
Дисплазия	2	1.7	1	0.8
Очаговых изменений не выявлено	54	45.8	85	70.8

тов – по три эпителиальных образования, у 11 пациентов – по два эпителиальных образования. В целом, по результатам эндоскопического исследования, у 64 пациентов выявлено 76 очаговых изменений СОЖ.

Таким образом, результаты проведенного эндоскопического исследования с применением дополнительных методов визуализации показали, что у пациентов с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшной аорты среди очаговых изменений СОЖ чаще встречались эрозивный эзофагит степени В (52.9%) и желудочная метаплазия (13.6%). Дисплазия встречалась редко – у 0.8% пациентов. В желудке наиболее часто отмечена кишечная метаплазия (41.5%).

Весь спектр выявленных морфо-эндоскопических изменений слизистой желудка представлен на рис. 3, 4.

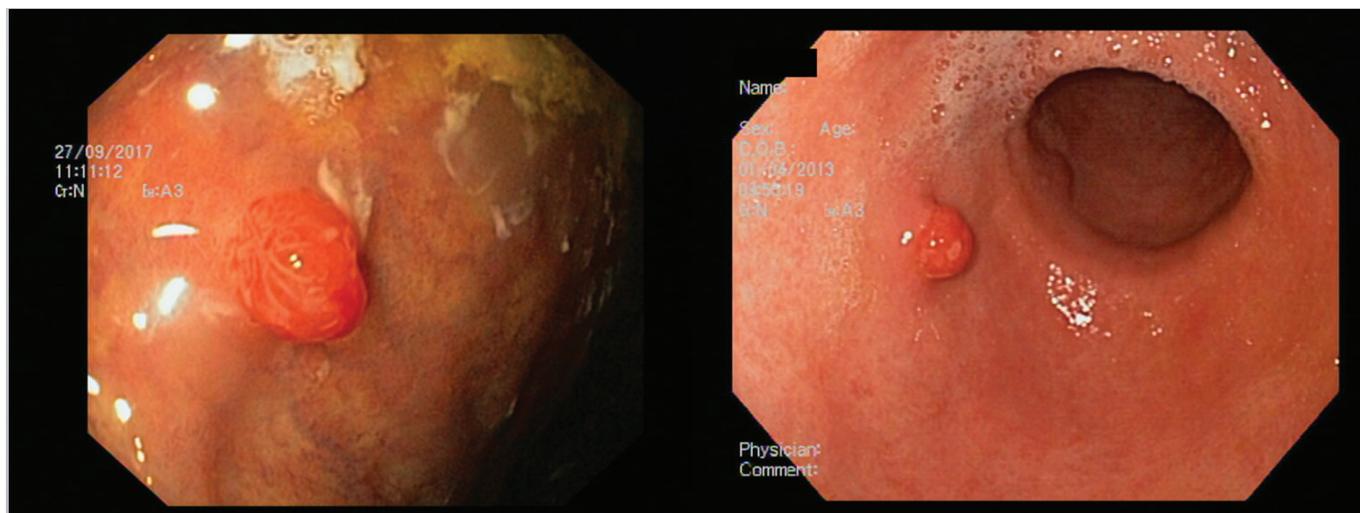


Рис. 3. Эндофото эпителиального образования желудка

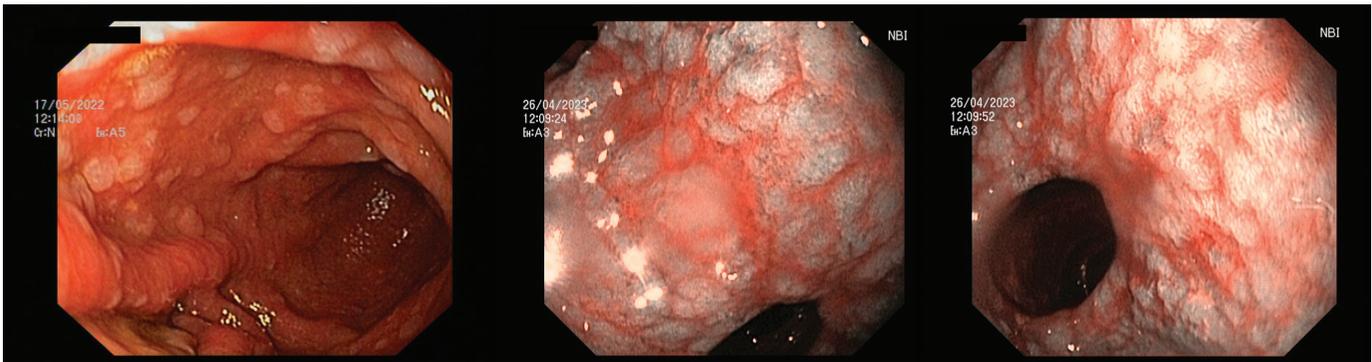


Рис. 4. Эндофото кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка

Таблица 7

Результаты морфологической диагностики Нр-инфекции

Группа	Слабая степень выраженности	Средняя степень выраженности	Высокая степень выраженности	Всего
Основная	20 (16.9%)	7 (5.9%)	0	27 (22.8%)
Контрольная	35 (29.2%)	27 (22.5%)	22 (18.3%)	84 (70%)

Таблица 8

Результаты изучения рН-метрии желудка

Группа	Гиперацидность	Нормацидность	Гипоацидность	Анацидность
Основная	6 (5.1%)	21 (17.8%)	90 (76.3%)	1 (0.8%)
Контрольная	68 (56.7%)	41 (34.2%)	11 (9.2%)	0

Таблица 9

Основные дифференциальные диагностические критерии ЭЯП ишемической и неишемической этиологии

Критерий	ЭЯП ишемической этиологии	ЭЯП неишемической этиологии
Манифестация болезни в виде кровотечения	Преимущественно у пожилых и старых	В любом возрасте
Сезонность обострений	Отсутствует	Характерна (весна/осень)
Рецидив ЭЯП	Характерно	Возможен
Размеры язвенного дефекта	Крупные	Средние и/или мелкие
Нр	Низкая частота встречаемости (22.8%)	Высокая частота встречаемости (70%)
рН	Гипоацидность	Нормацидность или гиперацидность
Морфологическая характеристика	Гиперплазия поверхностного ямочного, железистого эпителия в сочетании с диффузной атрофией желез	Инfiltrация собственной пластинки слизистой нейтрофильными лейкоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, формирование лимфоидных фолликулов и повреждение эпителия различной степени выраженности
Эффективность противоязвенной терапии	Неэффективна	Эффективна
Возраст манифестации болезни	Пожилых	Все возрасты
Наследственный фактор	Отсутствует	Имеется
Гастроэнтерологический анамнез	Отсутствует	Имеется

Результаты дополнительных исследований с изучением Нр-инфекции представлены в табл. 7.

В ОГ Нр выявлен у 22.8% больных в основном в слабо выраженной степени (16.9%). Напротив, в КГ Нр диагностирован у 70%, где встречались все три степени выраженности (табл. 8). Результаты определения кислотности желудочного содержимого методом эндоскопической рН-метрии представлены в табл. 8.

Данные табл. 8 свидетельствуют о том, что в ОГ больных наиболее распространена гипоацидность (76.3%), в то время как в КГ – гиперацидность (56.7%). Реже всего встречалась анацидность – у 0.8% пациентов ОГ, в КГ не была зафиксирована.

Основные диагностические критерии ЭЯП ишемической этиологии на основе анализа данных исследований представлены в табл. 9.

Обсуждение

Характер изменений органов пищеварительной системы, вызванных ишемией, разнообразен (от гиперемии до язв). Особую опасность представляют ЭЯП слизистой оболочки ЖКТ, которые без своевременного лечения могут приводить к тяжелым осложнениям. Ишемическая гастродуоденопатия – наиболее распространенный вариант ХИОП в виде атрофического гастродуоденита с развитием эрозий или язв в желудке и/или ДПК [31]. При этом слизистая оболочка антрального отдела и тела желудка поражается чаще, чем дно желудка, что связано с особенностями васкуляризации и чувствительностью к гипоксии. Наличие эрозий желудка и ДПК может являться фактором, влияющим на эффективность лечения пациентов с коронарным атеросклерозом, в том числе и на

приверженность проводимой терапии [32]. Язвенные дефекты желудка на фоне атрофии СОЖ множественные, неглубокие, неправильной формы и в 2.5% случаев сочетались с язвой ДПК. Размеры язв желудка варьировали от 0.7 до 2.5 см, ДПК – от 0.5 до 1.5 см. Для больных ишемическими ЭЯП не характерна сезонность обострения, свойственная язвенной болезни. В нашем исследовании у 84.7% пациентов старше 60 лет выявлено атеросклеротическое поражение висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, демонстрирующих рост распространенности и частоты мезентериального тромбоза с возрастом: с 6% в возрасте 40 лет до 18% в возрасте до 60 лет, у лиц старческого возраста – до 67% [33]. Прогноз гастродуоденальных язв у больных пожилого и старческого возраста даже не относительно атеротромбоза брюшного отдела аорты является более серьезным, чем у больных других возрастных групп. Гастродуоденальные язвы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями нередко осложняются желудочно-кишечными кровотечениями (28–50%), в том числе повторными. Отличительной особенностью язвенных кровотечений у пожилых пациентов следует считать более высокий риск летальных исходов [34].

При эндоскопической рН-метрии у пациентов ОГ отмечалась гипоацидность. Снижение активности кислотообразования обусловлено, по-видимому, дистрофическими нарушениями кислотообразующего аппарата желудка, снижением защитных свойств СОЖ и ДПК, уменьшением бикарбонатов, нарушением тонуса пилорического сфинктера, развитием местных процессов перекисидации и угнетением антиоксидантной защиты слизистой оболочки с последующим возникновением эрозий и язвенных дефектов.

Наличие патологической микрофлоры, включая Нр, не характерно для пациентов с ХИОП и выявляется в три раза реже (22.8%), чем у пациентов при обычном течении ЭЯП (70%), что, вероятно, связано со снижением кислотной продукции.

Морфологическая верификация структуры СОЖ свидетельствует о том, что у 45.9% больных отмечен очаговый атрофический гастрит, у 48.3% – диффузный атрофический гастрит, у 41.5% – кишечная метаплазия. Патоморфологическим изменениям, полученным при биопсии в ходе эндоскопических исследований пациентов с сосудистой патологией желудка и ДПК, свойственна диффузная атрофия желез слизистой, а для ишемической гастродуоденопатии характерна гипоплазия поверхностно-ямочного и железистого эпителия с участками кишечной метаплазии.

Литература

1. Палабугина П.А. и др. Хроническая ишемия органов пищеварения: обзор текущих проблем диагностики и терминологии // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 128–135. [Palabugina P.A. et al. Chronic ischemia of the digestive system: a review of current problems in diagnostics and terminology // Ural Medical Journal. – 2022. – V. 21. – № 6. – P. 128–135. In Russian].
2. Alonso A. et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the multiethnic study of atherosclerosis and the Framingham heart study // J Am Heart Assoc. – 2014. – V. 3. – № 5. – P. 112–122.
3. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника: патофизиология, диагностика и лечение. – М.: Медицина. – 1989. [Marston A. Vascular diseases of the intestine: pathophysiology, diagnosis and treatment. – Moscow: Medicine. – 1989].

4. Бархатов И.В. Особенности клинической картины и современные проблемы диагностики синдрома хронической абдоминальной ишемии // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 4. – С. 505–509. [Barkhatov I.V. Features of the clinical picture and burdensome problems in diagnosing the syndrome of chronic abdominal ischemia // Kazan Medical Journal. – 2013. – V. 94. – № 4. – P. 505–509. In Russian].
5. Prakash V.S. et al. Acute and chronic ischemic disorders of the small bowel // Curr Gastroenterol Rep. – 2019. – V. 21. – P. 1–6.
6. Becquemin J.P. Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur J Vasc Endovasc Surr. – 2017. – V. 53. – № 4. – P. 455–457.
7. Ойоткинова О.Ш. и др. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь: монография. – М.: Медицина. – 2001. [Oinotkinova O.Sh. et al. Atherosclerosis and abdominal ischemic disease: monograph. – Moscow: Medicine. – 2001. In Russian].
8. Clair D.G. et al. Mesenteric ischemia // N Engl J Med. – 2016. – V. 374. – № 10. – P. 959–968.
9. Ойоткинова О.Ш. Диагностические критерии абдоминальной ишемической болезни и методы коррекции // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 9–20. [Oinotkinova O.Sh. Diagnostic criteria for abdominal ischemic disease and methods of correction // Evidence-based gastroenterology. – 2017. – V. 6. – № 1. – P. 9–20. In Russian].
10. Иванов Ю.В. и др. Синдром хронической абдоминальной ишемии в практике общего хирурга // Клиническая практика. – 2014. – Т. 5. – № 2 (18). – С. 61–74 [Ivanov Y.V. et al. Syndrome of chronic abdominal ischemia in the practice of general surgeons // J Clin Pract. – 2014. – V. 5. – № 2 (18). – P. 61–74. In Russian].
11. Смирнова О.В. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от состояния кровотока в бассейне брюшной аорты // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 11 (111). – С. 25–29. [Smirnova O.V. et al. Features of the course of coronary heart disease in elderly and senile patients depending on the state of blood flow in the abdominal aortic basin // Experimental and clinical gastroenterology. – 2014. – № 11 (111). – P. 25–29. In Russian].
12. Губергриц Н.Б. и др. Абдоминальный ишемический синдром // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 5. – С. 7–13. [Gubergrits N.B. et al. Abdominal ischemic syndrome // News of Medicine and Pharmacy. – 2013. – № 5. – P. 7–13. In Russian].
13. Lawson R.M. Mesenteric ischemia // Crit Care Nurs Clin. – 2018. – V. 30. – № 1. – P. 29–39.
14. Miklosh B. Diagnostic and therapeutic approaches in chronic mesenteric ischemia have improved // United European Gastroenterol J. – 2020. – V. 8. – № 4. – P. 369–370.
15. Мутаев М.М. и др. Синдром хронической абдоминальной ишемии // Лечебное дело. – 2020. – № 4. – С. 4–12. [Mutaev M.M. et al. Syndrome of chronic abdominal ischemia // Medicine. – 2020. – № 4. – P. 4–12. In Russian].

16. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – № 1. – С. 59–68. [Kalinin A.V. Symptomatic gastroduodenal ulcers and peptic ulcer: what are the similarities and what are the differences? // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2008. – V. 18. – № 1. – P. 59–68. In Russian].
17. Van Dijk L.J.D. et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia // United European Gastroenterol J. – 2019. – V. 7. – № 2. – P. 179–188.
18. Акашева Д.У. и др. Хроническая мезентериальная ишемия. Клинический случай и обзор литературы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 85–93. [Akasheva D.U. et al. Chronic mesenteric ischemia. Clinical case and literature review // Cardiovascular therapy and prevention. – 2020. – V. 19. – № 1. – P. 85–93. In Russian].
19. Van Petersen A.S. et al. Mesenteric stenosis. Collaterals and compensatory blood flow // J Vasc Surg. – 2014. – V. 60. – № 1. – P. 111–119.e2.
20. Лазебник Л.Б. и др. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахарсис. – 2003. [Lazebnik L.B. et al. Chronic ischemic disease of the digestive system. – Moscow: Anacharsis. – 2003. In Russian].
21. Бархатов И.В. и др. Патоморфология и эндоскопическая картина синдрома хронической абдоминальной ишемии // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 10. – С. 205–209. [Barkhatov I.V. et al. Pathomorphology and endoscopic picture of chronic abdominal ischemia syndrome // Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences. – 2019. – № 10. – P. 205–209. In Russian].
22. Бураковский В.И. и др. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина. – 1989. – 752 с. [Burakovskiy V.I. et al. Cardiovascular surgery. – Moscow: Medicine. – 1989. – 752 p. In Russian].
23. Мостыко С.В. Эндоскопическая диагностика хронической абдоминальной ишемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2007. [Mostyko S.V. Endoscopic diagnosis of chronic abdominal ischemia: PhD diss. – 2007. In Russian].
24. Звенигородская Л.А. и др. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 9. – С. 544–548. [Zvenigorodskaya L.A. et al. Chronic ischemic disease of the digestive system: an algorithm for diagnosis and treatment // Russian medical journal. – 2010. – V. 18. – № 9. – P. 544–548. In Russian].
25. Шубина Е.Н. Изменения гастродуоденальной зоны у больных с хронической абдоминальной ишемией: дисс. ... канд. мед. наук. – 2000. [Shubina E.N. Changes in the gastroduodenal zone in patients with chronic abdominal ischemia: PhD diss. – 2000. In Russian].
26. Зверков И.В. и др. Современные подходы к диагностике типирования и лечению хронического гастрита (результаты собственных исследований). М.: ООО «Сам Полиграфист». – 2022. [Zverkov I.V. et al. Modern approaches to the diagnosis of typing and the treatment of chronic gastritis (results of our own research). – Moscow: Sam Polygraphist LLC. – 2022. In Russian].
27. Бурдина Е.Г. и др. Подходы к лечению хронического гастрита в зависимости от морфофункциональных особенностей желудка. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины. – М.: ГНИВЦ ГМУ УД Президента РФ. – 2008. [Burdina E.G. et al. Approaches to the treatment of chronic gastritis depending on the morphofunctional features of the stomach. Diagnostics and treatment of diseases of the digestive system from the standpoint of evidence-based medicine. – Moscow: GNIVTS GMU UD of the President of the Russian Federation. – 2008. In Russian].
28. Ойоткинова О.Ш. Многоликий атеросклероз: абдоминальная ишемическая болезнь – симптом или синдром? // Медицинский вестник. – 2007. – № 42. – С. 10–11. [Oinotkinova O.Sh. Many-sided atherosclerosis: abdominal ischemic disease – symptom or syndrome? // Medical Bulletin. – 2007. – № 42. – P. 10–11. In Russian].
29. Аруин Л.И. и др. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х. – 1998. [Aruin L.I. et al. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. – Moscow: Triada-X. – 1998. In Russian].
30. Драпкина О.М. и др. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 7–10. [Drapkina O.M. et al. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach // Profilakticheskaya Meditsina. – 2023. – V. 26. – № 1. – P. 7–10. In Russian].
31. Минушкин О.Н. и др. Терапия эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС // Медицинский совет. – 2018. – № 14. – С. 73–77. [Minushkin O.N. et al. Therapy of erosive esophagitis induced by mixed refluxate in patients with CAD // Medical Council. – 2018. – № 14. – P. 73–77. In Russian].
32. Смирнова О.В. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от состояния кровотока в бассейне брюшной аорты // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 11 (111). – С. 25–29. [Smirnova O.V. et al. Features of the course of coronary heart disease in elderly and senile patients depending on the state of blood flow in the abdominal aortic basin // Experimental and clinical gastroenterology. – 2014. – № 11 (111). – P. 25–29. In Russian].
33. Шулешова А.Г. и др. Профилактика кровотечений из эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с патологией сердечно-сосудистой системы // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 6. – С. 21–25. [Shuleshova A.G. et al. Prevention of bleeding from erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with pathology of the cardiovascular system // Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. – 2013. – № 6. – P. 21–25. In Russian].

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VDR НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ

С.Н. Тихонова*, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова

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

THE EFFECT OF VDR GENE POLYMORPHISM AT THE INTENSITY AND PREVALENCE OF DENTAL CARIES

S.N. Tichonova*, M.V. Kozlova, E.A. Gorbatova

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: tixonovalana@gmail.com

Аннотация

В развитии кариеса и минеральной плотности тканей зуба имеет значение показатель витамина D и регулирующий его уровень ген VDR. Полиморфизм гена, определяющий чувствительность рецепторов, влияет на результаты стоматологической заболеваемости. **Цель** – изучение влияния полиморфизма гена VDR на показатели распространенности, интенсивности кариеса.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 100 человек в возрасте от 20 до 30 лет. При проведении анализа гена VDR сформированы группы с полиморфизмом высокой, средней, низкой чувствительности рецепторов. Изучали влияние полиморфизма гена на показатели распространенности, интенсивности кариеса, гигиенический индекс ИГР-У, лабораторный уровень 25(OH) витамина D в каждой группе. **Результаты.** Установлена взаимосвязь между полиморфизмом гена VDR и показателями интенсивности, распространенности кариеса.

Ключевые слова: полиморфизм VDR, распространенность кариеса, интенсивность, гигиенический индекс ИГР-У, 25(OH) витамин D.

Abstract

Indexes of vitamin D and VDR gene, regulating its level, play an important role in the development of caries and mineral density of tooth tissues. The gene polymorphism, which determines receptor sensitivity, influences the incidence of dental morbidity. **Purpose.** To study the effect of VDR gene polymorphism at caries prevalence and intensity. **Materials and methods.** 100 patients, aged 20–30, were enrolled in the trial. While analyzing VDR gene, groups with polymorphism of high, medium, and low sensitivity of receptors were formed. The researchers assessed the influence of gene polymorphism at the caries prevalence and intensity as well as at the hygienic index OHI-S and laboratory level of 25 (OH) vitamin D in each group. **Results.** The researchers have revealed the relationship between VDR gene polymorphism and caries intensity and prevalence.

Key words: VDR polymorphism, caries prevalence, intensity, hygienic index OHI-S, 25(OH) vitamin D.

Ссылка для цитирования: Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А. Влияние полиморфизма гена VDR на показатели интенсивности и распространенности кариеса зубов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 2: 68–72.

Введение

Кариес зубов – одно из самых распространенных заболеваний среди населения различных географических зон мира [1]. По данным ВОЗ, показатели этой патологии в различных странах находятся в пределах от 80 до 98% [2, 3].

Важную роль в этиопатогенезе кариеса играют в том числе генетические факторы, детерминирующие риск развития и клиническое течение заболевания.

В частности, в ряде исследований поражение твердых тканей зубов связывают с уровнем активного витамина D в крови и полиморфизмом гена рецепторов витамина D (Vitamin D Receptor, VDR) [4, 5]. Немногочисленные литературные данные указывают на связь полиморфизма гена VDR с предрасположенностью к развитию кариеса зубов [6, 7]. Имеющиеся сведения, посвященные данному вопросу, довольно разноречивы, что можно объяснить генетической разнородностью выборок, а также разноплановыми параметрами сравнения. Расширение методов

изучения стоматологической заболеваемости, оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов среди взрослого населения с учетом генетических факторов остаются значимыми [8, 9].

В Российской Федерации распространенность дефицита витамина D среди населения составляет 43–63%, в Европе – 57–64%, в США – 36%. В странах с длительным холодным периодом (более полугодя) отмечается более высокий уровень содержания витамина D в крови по сравнению со странами с теплым климатом. Данный факт исследователи объясняют различными рационами питания, употреблением значительного количества рыбы с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот омега-3, а также регулярным дополнительным использованием добавок витамина D с дозировкой 1000 МЕ и выше [10, 11].

Витамин D и его биоактивная форма 1,25(OH)₂D₃ являются важным показателем в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, опосредованно способствуя повышению



Рис. 1. Клинический этап проведения генетического теста: А – забор биологического материала для исследования; Б – стерильный пакет для сбора генетического материала и транспортировочный конверт

минеральной плотности костной ткани. Дефицит кальцитриола оказывает неблагоприятное влияние на состояние твердых тканей зубов, создает предпосылки для развития кариеса [12].

Установлено, что в регулировании влияния витамина D участвует ген *VDR*, который устанавливает связь с его активной формой, образуя гормон-рецептивный комплекс D_3 -*VDR*, и управляет метаболизмом кальция и фосфора, участвующих в реакциях иммунного ответа [13, 14].

Полиморфизм гена *VDR* представлен следующими вариантами функциональной чувствительности рецепторов:

- G/G – высокая (норма/норма) – генетический вариант, который обеспечивает необходимый уровень усвоения витамина D при его регулярном достаточном поступлении в организм;
- A/G – сниженная (полиморфизм/норма) – обуславливает предрасположенность к нарушению усвоения кальция и снижению минерализации костной ткани;
- A/A – низкая (полиморфизм/полиморфизм) – влияет на риск развития дефицита витамина D.

Изучение взаимосвязи полиморфизма рецепторов гена *VDR* и показателей интенсивности, распространенности кариеса представляет практическое значение для оценки риска развития патологий твердых тканей зубов. Информация о функциональной чувствительности *VDR* позволяет разработать индивидуальные программы профилактики стоматологических заболеваний и подобрать оптимальную дозировку приема витамина D.

Цель исследования – провести мониторинг взаимосвязи полиморфизма гена *VDR* с показателями интенсивности и распространенности кариеса зубов у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

На базе кафедры стоматологии Центральной государственной медицинской академии проходили стоматологическое обследование 100 человек в возрасте от 20 до 30 лет (из них 32 мужчины, 68 женщин) в период 2022–2023 гг.

Критерии включения в исследование:

- лица, обращающиеся за оказанием стоматологического обследования (профилактический осмотр и профессиональная гигиена полости рта) не реже одного раза в год, проживающие на территории Москвы и Московской области;

- лица, принимающие регулярно витамин D в дозировке не менее 1000 МЕ;
 - лица, находящиеся на полноценном пищевом рационе (включая прием молочных продуктов).
- Критерии невключения:
- лица, имеющие соматическую патологию в стадии обострения, аутоиммунные, онкологические, заболевания нервной системы;
 - беременные и кормящие женщины;
 - пациенты, находящиеся на лечении по поводу остеопенического синдрома.

Обследуемым сообщали об условиях проведения исследования, что подтверждалось письменным информированным согласием.

Генетический тест на полиморфизм рецептора витамина D выполняли в Национальном центре генетических исследований 'MyGenetics' (г. Новосибирск). Генотип определяли методом Real-Time PCR с ДНК-анализом на амплификаторах C1000Touch, CFX от компании BioRaD.

Забор биологического материала проводили в стоматологическом кресле по следующей схеме (рис. 1):

- полоскали рот водой без дополнительных средств;
- через 10 минут ватным тупфером из специального стерильного пакета собирали буккальный эпителий (по внутренней поверхности щеки);
- тупфер просушивали 15 минут на открытой воздушной поверхности;
- упаковывали в транспортировочный конверт комплекта;
- отправляли на исследование в лабораторию.

В лаборатории ватный тупфер с генетическим материалом помещали в раствор детергента, в котором клетки начинали растворяться на составляющие, одним из которых являлась ДНК. Раствор переносили в пробирки с реактивом и помещали в амплификатор. Генотип определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Результат генетического анализа обрабатывали и формировали персональный ДНК-отчет.

В зависимости от полиморфизма гена *VDR* пациенты были разделены на три группы: 1 – G/G (33 человека: 10 мужчин, 23 женщины); 2 – A/G (48 пациентов: 15 мужчин, 33 женщины); 3 – A/A (19 обследуемых: 7 мужчин, 12 женщин).

У всех участвующих в исследовании дополнительно утром натощак определяли в сыворотке крови уровень

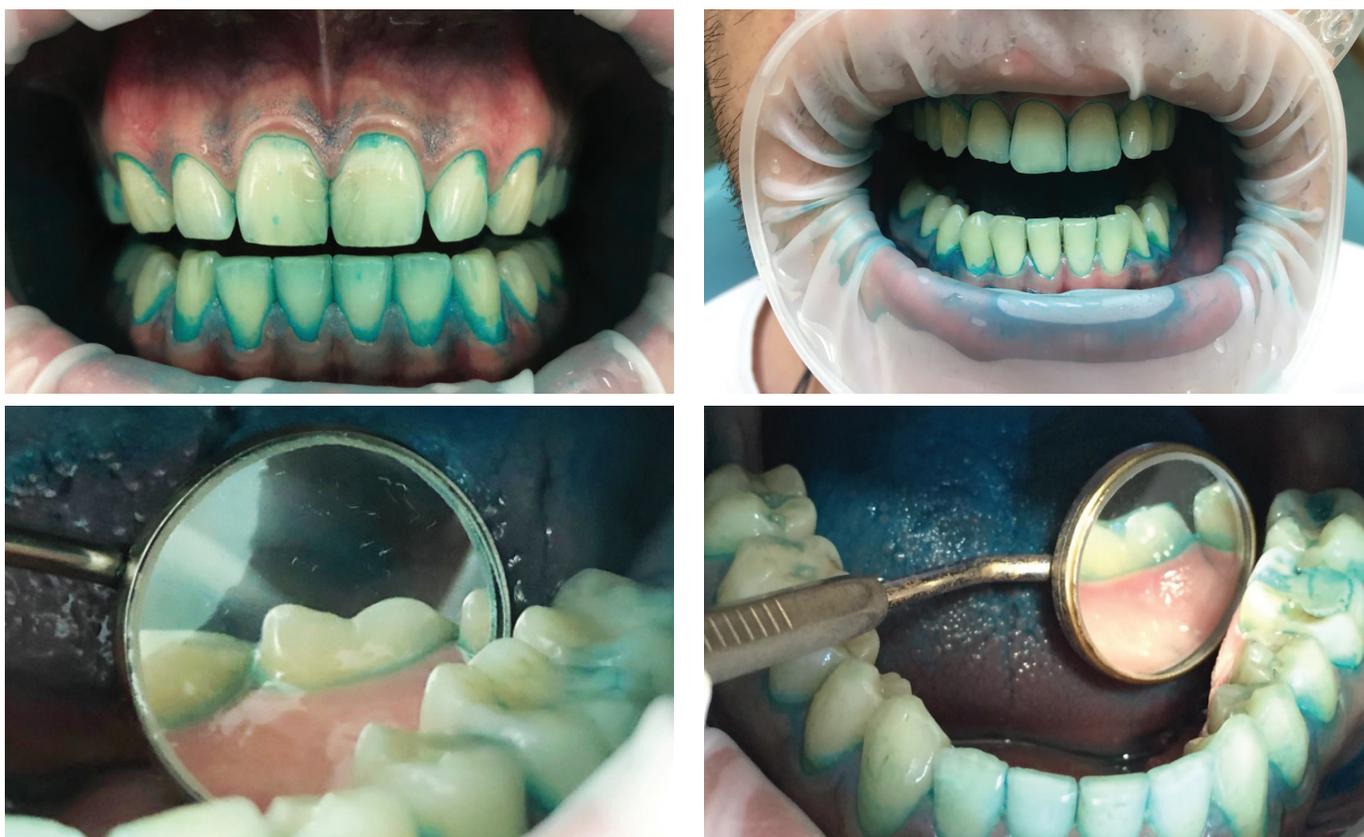


Рис. 2. Определение гигиенического статуса пациентов с помощью упрощенного индекса Грина – Вермиллиона

25(ОН) витамина D (нг/мл) методом иммуноферментного анализа в независимой лаборатории.

На стоматологическом приеме проводили опрос для выяснения жалоб, анамнеза жизни и заболевания. При внешнем обследовании оценивали состояние кожных покровов лица, регионарных лимфатических узлов. В клинический осмотр полости рта включали оценку состояния слизистой оболочки, уздечек верхней и нижней губ, языка, определение прикуса. Отмечали зубную формулу с регистрацией поражений твердых тканей зубов, изменения цвета и кровоточивости десны, наличия мягкого налета, над- и поддесневых зубных отложений.

Для определения гигиенического статуса использовали упрощенный индекс Грина – Вермиллиона (ИГР-У). Полость рта ополаскивали жидким красителем на основе пищевых пигментов и оценивали налет на зубах 16, 11, 26, 31 с вестибулярной поверхности, на зубах 36, 46 – с язычной (рис. 2).

Уровень ИГР-У анализировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013) (табл. 1).

Интенсивность поражения зубов кариесом оценивали с помощью индекса КПУ, который представлял сумму: «К» – кариозных, «П» – пломбированных и «У» – удаленных зубов.

Показатель индекса КПУ интерпретировали по рекомендациям ВОЗ (2013) (табл. 2).

Таблица 1

Уровень ИГР-У в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013)

Показатель	Уровень	Гигиена
0.6	Низкий	Хорошая
0.7–1.6	Средний	Удовлетворительная
1.7–2.5	Высокий	Неудовлетворительная
2.6 и более	Очень высокий	Плохая

Таблица 2

Индекс КПУ по рекомендациям ВОЗ (2013)

Значения	Уровень
0.2–1.5	Очень низкий
6.0–6.2	Низкий
6.3–12.7	Средний
2.8–16.2	Высокий
6.3 и выше	Очень высокий

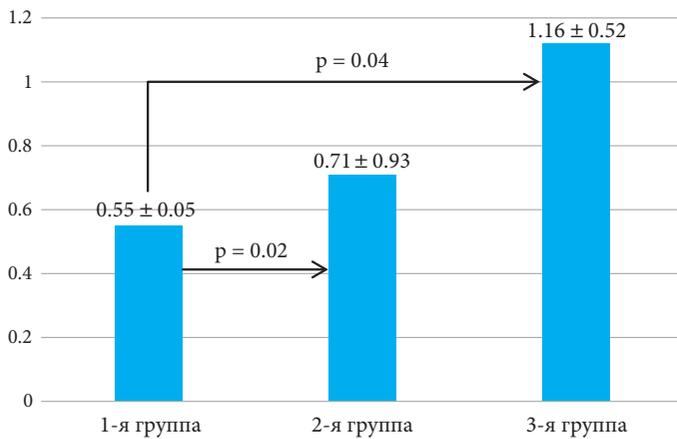


Рис. 3. Показатели упрощенного индекса гигиены полости рта ИГР-У

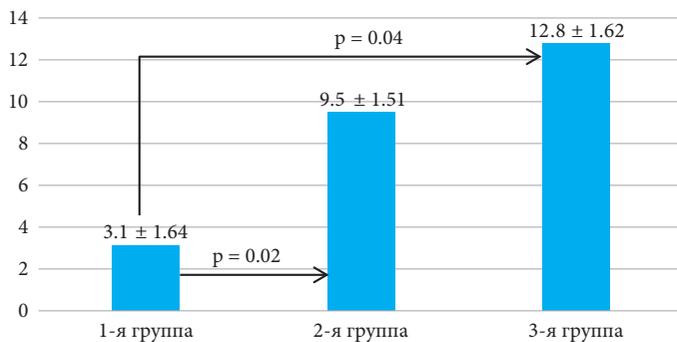


Рис. 4. Показатели интенсивности кариеса в группах

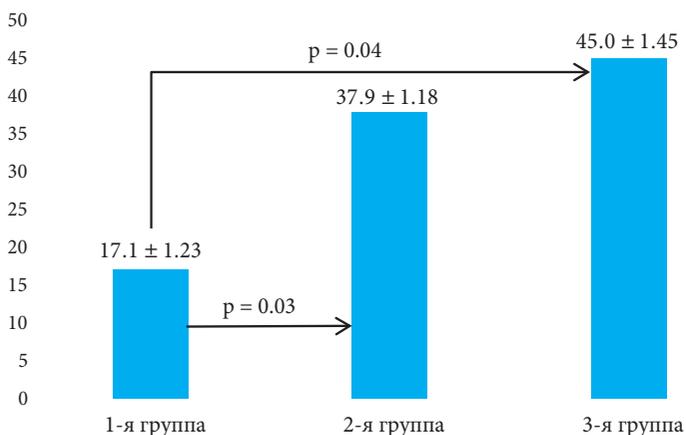


Рис. 5. Распространенность кариеса по группам

Распространенность кариеса рассчитывали в процентном соотношении по формуле: число лиц, имеющих кариес, к общему количеству обследованных, умноженное на 100.

Для оценки распространенности кариеса применяли параметры ВОЗ (1995): уровень от 0 до 30% считали низким, от 31 до 80% – средним, от 81 до 100% – высоким.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), ошибки средней арифметической (m) и t -критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В первой группе с высокой функциональной чувствительностью рецепторов гена *VDR* (G/G) выявлено 34% человек от общего числа пациентов. При первичном обследовании региональные лимфатические узлы были не увеличены, слизистая оболочка рта бледно-розовая, влажная.

Показатель индекса ИГР-У составил 0.55 ± 0.05 , что соответствовало высокому уровню и свидетельствовало о соблюдении пациентами правил индивидуальной гигиены (рис. 3).

Индекс интенсивности кариеса был равен 3.1 ± 0.84 , оценочный параметр соответствовал низкой степени поражения. В данной группе по индексу КПУ критерий «К» характеризовался начальными формами поражения твердых тканей зубов. Число «П», то есть пролеченных зубов, включая ортопедические конструкции, а также «У» (удаленных) было минимальным (рис. 4).

Распространенность кариеса в группе 1 составила 17.1 ± 1.23 , данный показатель интерпретировали как низкий (рис. 5).

Концентрация 25(OH) витамина D в крови составила 30.2 ± 2.05 нг/мл и свидетельствовала о достаточной обеспеченности организма холекальциферолом (рис. 6).

В группу 2 (A/G) со сниженной чувствительностью рецепторов гена *VDR* вошли 49% от общего числа обследованных.

При осмотре полости рта патологических изменений выявлено не было, величина индекса гигиены ИГР-У соответствовала удовлетворительному уровню, но была в 1.2 раза выше, чем в группе 1 ($p < 0.05$). Данный факт свидетельствовал об ускоренном образовании зубного налета, несмотря на высокую мотивацию пациентов к соблюдению индивидуальной гигиены полости рта (рис. 3).

При расчете КПУ выявлено увеличение показателя интенсивности кариеса в три раза в сравнении с группой 1 (пациенты с высокой чувствительностью рецепторов гена *VDR* (G/G)). Высокую степень индекса объясняли приростом показателя «К» на 20%, «П» возрос на 15% из-за увеличения количества зубов, запломбированных и восстановленных различными ортопедическими конструкциями, показатель «У» оказался выше на 10% (рис. 4).

Аналогичную динамику повышения индекса распространенности в 2.2 раза отмечали при сравнении с данными первой группы ($p < 0.05$) и обозначали как среднюю (рис. 5).

Уровень 25(OH) витамина D в крови находился ниже контрольных значений, что связывали с влиянием полиморфизма рецепторов гена *VDR* на показатель лабораторной диагностики, независимо от дополнительного регулярного приема витамина в стандартных дозировках (рис. 6).

При мониторинге полиморфизма гена *VDR* установили наименьшее количество обследуемых с низким уровнем чувствительности рецепторов витамина D (A/A), которые вошли в группу 3 и составили 17% от общего числа.

В результате первичного клинического осмотра выявлено увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов, они были подвижны, слизистая оболочка рта – бледно-розового цвета, хорошо увлажненная.

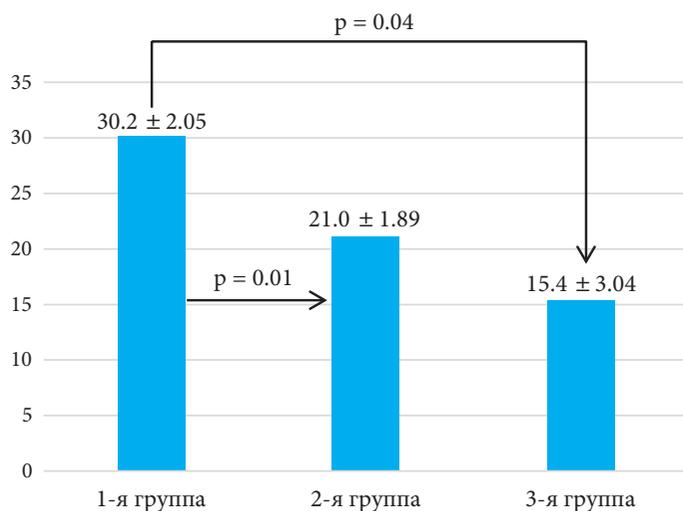


Рис. 6. Уровень 25(OH) витамина D в крови

Индекс гигиены ИГР-У в 2.3 раза превышал показатель группы 1 ($p < 0.05$), несмотря на соблюдение правил индивидуальной гигиены рта. У обследованных пациентов из-за нарушения минерального обмена отмечался усиленный рост зубного налета и зубного камня (рис. 3).

Следует отметить, что в данной группе у лиц, только что достигших пиковой костной массы, с полиморфизмом чувствительности рецепторов гена *VDR* (A/A) индекс КПУ был в четыре раза выше вследствие активного течения кариозного процесса в стадии «белого пятна», появления значительного количества скрытых форм, рецидивов кариеса и удаленных зубов (рис. 4).

Показатель распространенности кариеса в группе 3 увеличился практически в три раза по сравнению с пациентами группы 1, у которых был выявлен высокий уровень чувствительности рецепторов (G/G) гена *VDR* (рис. 5).

Концентрация 25(OH) витамина D в крови была в два раза ниже показателя референсных значений, что указывало на крайний дефицит витамина D, несмотря на ежедневный дополнительный прием (рис. 6).

Заключение

На стоматологическом приеме пациентам с высокими показателями интенсивности и распространенности кариеса при удовлетворительном уровне гигиены необходима разработка индивидуальной программы профилактики.

У лиц с множественными поражениями твердых тканей зубов, независимо от проведения регулярных осмотров и профессиональной гигиены полости рта, следует определять уровень лабораторного показателя 25(OH) витамина D в крови с оценкой полиморфизма чувствительности рецепторов гена *VDR*.

Литература

1. Токмакова С.И. и др. Оценка распространенности и интенсивности кариеса и некариозных поражений у взрослого населения города Барнаула //

Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 226. [Tokmakova S.I. et al. Evaluation of the prevalence and intensity of caries and non-cariou lesions in the adult population of the city of Barnaul // Modern problems of science and education. – 2018. – № 4. – P. 226. (In Russ.)].

- Янушевич О.О. и др. Стоматологическая заболеваемость населения России. Заболевание пародонта и слизистой оболочки рта. – М.: МГСМУ. – 2009. – 120 с. [Yanushevich O.O. et al. Dental morbidity in the population of Russia. Diseases of the periodontal and oral mucosa. – Moscow: MGSU. – 2009. – 120 p. (In Russ.)].
- Ланец И.Е. и др. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 5. – С. 39–45. [Lanets I.E. et al. Modern views on the role of vitamin D in the human body // Scientific review. Medical sciences. – 2022. – № 5. – P. 39–45. (In Russ.)].
- Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцитол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // Травма. – 2009. – Т. 10. – № 4. – С. 63. [Schwartz G.Ya. et al. Vitamin D, D-hormone and alfacalcidol: medical, molecular biological and pharmacological aspects // Trauma. – 2009. – V. 10. – № 4. – P. 63. (In Russ.)].
- Cogulu D. et al. The role of vitamin D receptor polymorphisms on dental caries // J Clin Pediatr Dent. – 2016. – V. 40. – № 3. – P. 211–214.
- Holla L.I. et al. Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and dental caries in Czech children // Caries Res. – 2017. – V. 51. – № 1. – P. 7–11.
- Vieth R. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective // Am J Clin Nutr. – 2007. – V. 85. – № 3. – P. 649–650.
- Palacios C. et al. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2014. – V. 144. – P. 138–145.
- Potrokhova E.A. et al. Vitamin D and autoimmune diseases // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V. 62. – № 1. – P. 26–31.
- Powe C.E. et al. Vitamin D – binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans // N Engl J Med. – 2013. – V. 369. – № 21. – P. 1991–2000.
- Cannell J.J. et al. Use of vitamin D in clinical practice // Altern Med Rev. – 2008. – V. 13. – № 1. – P. 6.
- Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 7. – С. 477–486. [Schwartz G.Ya. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction // RMJ. – 2009. – V. 17. – № 7. – P. 477–486. (In Russ.)].
- Holick M.F. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. – 2007. – V. 357. – № 3. – P. 266–281.
- Vieth R. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective // Am J Clin Nutr. – 2007. – V. 85. – № 3. – P. 649–650.

ВЛИЯНИЕ ШИРОКОПОЛОСНОГО ИМПУЛЬСНОГО СВЕТА НА СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

А.Р. Назаренко*

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы

THE EFFECT OF BROADBAND PULSED LIGHT AT THE COMPOSITION OF SKIN MICROBIOTA IN ACNE PATIENTS

A.R. Nazarenko*

Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

* E-mail: anazarenko@mail.ru

Аннотация

До настоящего времени не исследованы роль микробиоты кожи при различных клинических формах акне, а также влияние методов терапии на состав микробиоты кожи, участвующей в патогенезе акне. В то же время перспективным является использование широкополосного импульсного света, механизм действия которого основан на способности излучения проникать в биоткани и избирательно воздействовать на различные структуры, вызывая противовоспалительное и репаративное действие, а также оказывать положительный эффект на микробиоту кожи. **Цель исследования** – изучить эффективность применения комбинированного метода терапии широкополосным импульсным светом и низкими дозами миноциклина у пациентов с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести, с учетом состава микробиоты кожи. **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 больных с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести в возрасте от 18 до 45 лет, из них женщин – 76%. Длительность заболевания варьировала от года до 15 лет и в среднем составила 8.9 ± 0.8 года. В зависимости от исходного нарушения микробиоты кожи, которую исследовали с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС), были сформированы две равные группы: первая группа с исходно измененными показателями ГХМС – гиперколонизацией *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassézia* – 50 пациентов и вторая группа – 50 пациентов с неизменным составом микробиоты кожи. Каждая группа была разделена на две подгруппы, по 25 человек в каждой, в зависимости от вида терапии: одним применяли только медикаментозную терапию (миноциклин в суточной дозировке 50 мг в течение 10 недель и наружный препарат из группы ретиноидов), в другой – проводили комбинированное лечение – медикаментозная терапия и широкополосный импульсный свет (один раз в две недели курсом четыре – шесть процедур). Изучали корреляционную зависимость между нарушениями микробиоты кожи и риском формирования рубцов постакне, а также влияние комбинированного лечения на состав микробиоты. **Результаты.** Анализ данных ГХМС показал, что гиперколонизация *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* характерна для тяжелой степени тяжести акне и может рассматриваться как фактор риска развития рубцов постакне: выявлена связь тяжелых форм акне и риска формирования рубцов постакне с гиперколонизацией *S. aureus* ($p=0.013$) и грибов рода *Malassézia* ($p=0.019$). **Заключение.** Комбинированное лечение с применением низких доз миноциклина и широкополосного импульсного света положительно влияет на качественный состав микробиоты кожи у пациентов с исходно измененными показателями ГХМС и не вызывает отрицательных изменений у пациентов с исходно неизменными показателями ГХМС.

Ключевые слова: широкополосный импульсный свет, миноциклин, микробиота кожи, папуло-пустулезная форма акне, газовая хромато-масс-спектрометрия, ГХМС

Abstract

Up to now, the role of skin microbiota in various clinical forms of acne, as well as the impact of different curative techniques at the skin microbiota, which is involved in acne pathogenesis, have not been studied yet. So far, there is a promising technique with broadband pulsed light, which has the ability to penetrate into biological tissues and to selectively affect various structures causing anti-inflammatory and reparative effects. The light also positively impacts the skin microbiota. **Purpose.** To study the effectiveness of combined therapy with broadband pulsed light and low doses of Minocycline in patients with papulopustular acne of moderate severity, taking into account the composition of their skin microbiota. **Materials and methods.** 100 patients with papulopustular acne of moderate severity, aged 18–45, (women – 76%) were enrolled in the study. Disease duration varied from 1 to 15 years (average 8.9 ± 0.8 years). Two equal groups were formed depending on the initial impairments in the skin microbiota which was examined with gas chromatography-mass spectrometry (GCMS): Group 1 – skin microbiota with GCMS initially changed parameters – hypercolonization of *Staphylococcus aureus* and *Malassezia fungi* ($n=50$ patients); Group 2 – skin microbiota with unchanged parameters ($n=50$ patients). Each group was divided into two subgroups (25 participants in each) depending on the type of therapy: in one group participants were prescribed only medicamentous therapy – Minocycline, daily dosage 50 mg for 10 weeks and a preparation from the retinoid group for external application; in the other group participants received combined treatment – medicamentous therapy plus broadband pulsed light (once in two weeks, course of 4–6 sessions). The researchers studied correlation between impairments in the skin microbiota and the risk of post-acne scarring, as well as the influence of the combined treatment at microbiota composition. **Results and conclusions.** The

discussed combined therapy with low doses of Minocycline and broadband pulsed light provided a positive effect at the qualitative composition of the skin microbiota in patients with initially altered GCMS indicators and does not cause negative changes in patients with initially unchanged GCMS indicators.

Key words: broadband pulsed light, Minocycline, skin microbiota, papulopustular acne, gas chromatography-mass spectrometry, GCMS

Ссылка для цитирования: Назаренко А.Р. Влияние широкополосного импульсного света на состав микробиоты кожи у пациентов с акне. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 73–77.

На сегодняшний день кожу человека рассматривают, с одной стороны, как барьер, защищающий макроорганизм от внешних воздействий, а с другой – как микробиом, где сообщества микроорганизмов живут в диапазоне определенных физиологических условий [1]. В классических микробиологических и современных молекулярно-генетических исследованиях показано, что на состав микробиома кожи влияют возраст, пол, участок кожи, уровень гигиены и тип используемых моющих средств, климат, раса, профессия и другие факторы [2]. Филогенетический анализ последовательностей генов 16S рНК выявил большее видовое разнообразие, чем при использовании культурального исследования [3], что можно объяснить тем, что большинство жизнеспособных микроорганизмов, населяющих кожу, не дают роста на питательных средах [4]. В целом установлено, что физиологически сопоставимые участки кожи заселены сходными сообществами микроорганизмов. Среди крупных таксонов преобладают *Actinobacteria* (51.8%), *Firmicutes* (24.4%), *Proteobacteria* (16.5%), *Bacteroidetes* (6.3%). Среди 205 выявленных родов бактерий более чем 62% исследуемого материала пришлось на *Corynebacterium* (22.8%; *Actinobacteria*), *Cutibacterium* (23.0%; *Actinobacteria*), *Staphylococcus* (16.8%; *Firmicutes*) [5]. С 1980-х гг. изучается роль этих групп бактерий и дрожжей рода *Malassezia* при наиболее распространенных ассоциированных с ними заболеваниях кожи – акне, атопическом дерматите, себорейном дерматите и др. Особой формой организации микробиома является биопленка – подвижное, непрерывно изменяющееся гетерогенное сообщество [6]. Концентрации большинства антибиотиков, требуемые для удаления или уничтожения бактериальной биопленки, фактически превышают максимальные терапевтические дозы [7]. Также возможна передача генов устойчивости к антибиотикам, в том числе между различными видами и родами бактерий [8]. Выявлена передача генов кожными стафилококками, от симбионта *S. epidermidis* к высокопатогенному штамму резистентного к метициллину (MRSA) *Staphylococcus aureus* [9].

На участках кожи, богатых сальными железами, преобладают кутибактерии и стафилококки [10]. Сальная железа формирует почти лишнюю кислорода нишу, заселяемую у основания такими факультативными анаэробами, как *Cutibacterium spp.*, а в области устья – липофильными аэробами, например *Malassezia spp.* Плотность заселения кожи кутибактериями на лице и голове может достигать 1×10^5 КОЕ/см², заметно возрастая в пубертатном периоде и стабилизируясь к 25 годам [11].

Для оценки микробиома сально-волосяного фолликула используются методы микроскопии, отпечатков, посев на питательные среды или пункционная биопсия отдельных фолликулов. Однако даже последний, эффективный и трудоемкий метод показывает, что не из каждого фолликула могут быть выделены микроорганизмы. J. Leeming и соавт. показали, что в норме лишь из 12% фолликулов выделяются кутибактерии. Выделяемость из фолликулов стафилококков, в основном *S. epidermidis*, составляет около 4%, а грибов *Malassezia* – 13%, не менее трети фолликулов являются стерильными. При акне

кутибактерии и стафилококки выделяются из 17 и 10% фолликулов соответственно [12]. Оценка микробиома из очагов акне также может давать расходящиеся и не всегда легко интерпретируемые результаты [13]. По данным С.Н. Рахмановой и соавт., из 34 видов микроорганизмов, выделенных из комедонов, чаще встречались кутибактерии, *Malassezia spp.*, стафилококки и *Candida spp.*; из пустул – стафилококки, *Candida spp.*, *Malassezia spp.* и кутибактерии (в порядке уменьшения частоты выявления) [14]. Общеизвестны липофильность и участие в метаболизме кожного сала *Malassezia spp.*; взаимодействие кожных стафилококков с рецепторами иммунокомпетентных клеток кожи и кератиноцитов подробно изучено на моделях псориаза, атопического дерматита и пиодермий. Кроме того, данные исследований о потенциальной роли и характеристиках тех или иных микроорганизмов в патогенезе акне следует рассматривать применительно к представлениям как о фазах протекающего во времени процесса, так и о различной популяции пациентов с акне. Очевидно, что состав микробиома на начальных стадиях развития элементов акне и в хронической стадии воспаления, в комедональной, пустулезной и узловой формах заболевания может различаться [15]. Точно так же можно предположить, что у подростков с дебютом акне и у зрелых пациентов с многолетним анамнезом и опытом лечения, в том числе антимикробными препаратами, состав микробиома может быть различным.

Один из таких препаратов, обладающих противовоспалительным и нормализующим эффектами в отношении микробиоты кожи, – миноциклин. В результате высокой биодоступности миноциклина возможно использование более низких доз, что минимизирует риск развития нарушений колонияльной резистентности [16]. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах, что обосновывает его применение в противовоспалительных дозах при акне.

Многочисленные исследования воздействия светового излучения на биологические структуры и ткани позволили ученым предположить, что оно будет также способно оказывать влияние на патогенез акне. Именно этим обусловлен активный поиск новых методов терапии, приверженность к которым у пациентов была бы выше. По мнению большинства специалистов, одним из наиболее перспективных методов является фототерапия широкополосным импульсным светом. При IPL-терапии можно фотохимически, фототермически и фотоиммунологически воздействовать на патогенез акне. Фотохимический эффект – уничтожение бактерий, фототермический эффект – воздействие на сальную железу (уменьшается объем сальной железы и выделение кожного сала), фотоиммунологический эффект – изменение иммунного ответа на бактерии, снижение воспаления и поствоспалительной пигментации. Эффективность фототерапии широкополосным импульсным светом при лечении акне заключается в следующем: световую энергию (405–420 нм), которую генерируют

Таблица 1

Статистический анализ ГХМС (количество *S. aureus*) у пациентов с рубцами и без рубцов постакне

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	30.000 ^a	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность ^b	25.427	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	36.652	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001

Примечание. ^a Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; ^b вычисляется только для таблицы 2×2.

Таблица 2

Статистический анализ ГХМС (количество дрожжевых грибов рода *Malassézia*) у пациентов с рубцами и без рубцов постакне

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	17.857 ^a	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность ^b	14.464	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	18.703	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001

Примечание. ^a Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; ^b вычисляется только для таблицы 2×2.

аппараты IPL, прекрасно поглощают пигменты класса порфиринов, являющиеся продуктами жизнедеятельности бактерии *Propionibacterium acnes* (*C. acnes*), одной из главных виновниц появления воспалительных процессов при акне. Затем облученные порфирины вступают в химическое взаимодействие с породившей их бактерией и уничтожают ее [17]. Другой ценный эффект аппаратов широкополосного импульсного света относится уже к верхней планке диапазона (800–1200 нм): эта часть излучения инфракрасного спектра оказывает тепловое воздействие на сальные железы, уменьшая выработку себума. Кроме того, широкополосный импульсный свет обеспечивает противовоспалительный эффект и способствует нормализации микробиоты кожи.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с диагнозом «папуло-пустулезная форма акне среднетяжелой степени тяжести» в возрасте от 18 до 45 лет, не участвовавшие в других исследованиях в течение последних трех месяцев, при отсутствии психических заболеваний. Все дали письменное согласие на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 100 пациентов, из них женщин 76%. Длительность заболевания варьировала от года до 15 лет и в среднем составила 8.9 ± 0.8 года.

В зависимости от исходного состояния микробиоты кожи пациенты были разделены на две группы (основная первая группа с измененным составом микробиоты кожи – 50 пациентов и вторая группа с изначально неизменной микробиотой кожи).

До лечения пациентам было проведено исследование с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) с целью установления корреляционной зависимости между гиперколонизацией *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* и тяжестью заболевания с риском формирования рубцов постакне. В каждой группе в зависимости от терапии пациенты были разделены на подгруппы: А – пациенты, получавшие миноциклин в суточной дозировке 50 мг в течение 10 недель, наружный препарат из группы ретиноидов; Б – пациенты, получавшие миноциклин в суточной дозировке 50 мг в течение 10 недель, наружный препарат из группы ретиноидов и широкополосный импульсный свет один раз в две недели, курсом четыре – шесть процедур.

Методы исследования включали определение микроорганизмов по химическим маркерам с применением метода хро-

мато-масс-спектрометрии. Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносили в таблицы Excel и обрабатывали с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты

Анализ данных ГХМС до лечения у пациентов с папуло-пустулезной формой акне выявил корреляцию между гиперколонизацией *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* в зависимости от степени тяжести и риска формирования рубцов постакне. Таким образом, гиперколонизация *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* характерна для тяжелой степени тяжести акне и может рассматриваться как фактор риска развития рубцов постакне.

В результате анализа были выявлены статистически значимые различия в наличии в ГХМС *S. aureus* в группах у пациентов с рубцами и без рубцов ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера) (табл. 1).

Таким образом, была выявлена корреляция между гиперколонизацией *S. aureus* и наличием рубцов постакне: статистически значимые различия в наличии в ГХМС стафилокока в группах с рубцами и без рубцов ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера).

Также в результате статистического анализа были выявлены статистически значимые различия в наличии в ГХМС грибов рода *Malassézia* в группах пациентов с рубцами и без рубцов ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера) (табл. 2). Больше количество грибов рода *Malassézia* отмечалось у пациентов с рубцами.

Анализ данных ГХМС в зависимости от степени тяжести также выявил корреляцию между гиперколонизацией *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* (табл. 3, 4).

Таким образом, гиперколонизация *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassézia* в большей степени характерна для тяжелой степени тяжести акне и может рассматриваться как фактор риска развития рубцов постакне.

Таблица 3

Статистический анализ ГХМС (количество *S. aureus*) у пациентов с акне в зависимости от степени тяжести

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	31.284 ^a	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность ^b	26.572	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	37.196	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001

Примечание. ^a Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; ^b вычисляется только для таблицы 2×2.

Таблица 4

Статистический анализ ГХМС (количество дрожжевых грибов рода *Malassézia*) у пациентов в зависимости от степени тяжести акне

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	18.053 ^a	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность ^b	13.872	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	19.058	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001
Линейно-линейная связь	17.154	1	0.0001		
Количество допустимых наблюдений	30				

Примечание. ^a Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; ^b вычисляется только для таблицы 2×2.

Таблица 5

Количество пациентов (подгруппы 1А и 1Б) с выявленным *S. aureus* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС	Подгруппы					
			1А		1Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. aureus</i> до и после лечения	есть	абс.	25	8	25	0
		%	100	32	100	0.00
	нет	абс.		17		25
		%		68		100
Vcero	абс.	25	25	25	25	
	%	100	100	100	100	

Таблица 6

Количество пациентов (подгруппы 1А и 1Б) с выявленными дрожжевыми грибами рода *Malassézia* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС	Подгруппы					
			1А		1Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Malassézia</i> до и после лечения	есть	абс.	25	9	25	0
		%	100	36	100	0
	нет	абс.		16		25
		%		64		100
Vcero	абс.	25	25	25	25	
	%	100	100	100	100	

Данные микробиоты кожи до и после различных методов терапии у пациентов с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести выявили статистически значимые различия в наличии в ГХМС *Staphylococcus aureus* после лечения в подгруппе 1Б ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера).

При анализе полученных данных было выявлено значительное снижение колонизации *S. aureus* в подгруппе 1Б, что подтверждено статистически значимой динамикой показателей ГХМС после лечения ($p < 0.001$) с учетом точного одностороннего критерия Фишера. В подгруппе 1А с исходно измененным составом по данным ГХМС элиминация *S. aureus* отмечалась у 68% пациентов (табл. 5), что свидетельствует о целесообразности включения в терапевтический комплекс фототерапии. В то же время следует отметить, что противовоспалительные дозы миноциклина у большинства пациентов (68%) также способствуют элиминации *S. aureus*.

Также в работе по результатам анализа была выявлена полная элиминация дрожжевых грибов рода *Malassézia* после лечения в подгруппе 1Б ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера) (табл. 6).

Таким образом, комбинированная терапия с применением широкополосного импульсного света и противовоспалительных доз миноциклина способствует нормализации количественного состава микробиоты кожи, что, по-видимому, лежит в основе высокого терапевтического эффекта данного метода.

По результатам определения микроорганизмов по химическим маркерам с применением метода ГХМС у пациентов с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести между подгруппами 2А и 2Б (с изначальной неизменной микробиотой кожи) выявлено, что статистически значимых различий в показателях количественного состава микробиоты кожи до и после терапии не отмечалось ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера) (табл. 7).

Также не было выявлено статистически значимых различий в наличии в ГХМС дрожжевых грибов рода *Malassézia* после лечения между подгруппами 2А и 2Б ($p < 0.001$, точный односторонний критерий Фишера) (табл. 8).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния противовоспалительных доз миноциклина, в том числе в комбинации с терапией широкополосным

импульсным светом, на качественный состав микробиоты кожи у пациентов с исходным отсутствием изменений микробиоты. Таким образом, в подгруппах 1А и 1Б (с изначальной измененной микробиотой кожи) после лечения наблюдалось улучшение количественного и качественного состава микробиоты кожи, однако более высокий терапевтический эффект был достигнут в подгруппе 1Б, где был применен комбинированный метод терапии в сочетании с широкополосным импульсным светом.

Таблица 7

Количество пациентов (подгруппы 2А и 2Б) с выявленным *S. aureus* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС			Подгруппы			
			2А		2Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. aureus</i> до и после лечения	есть	абс.	0	0	0	0
		%	0	0	0	0
	нет	абс.		25		25
		%		100		100
Всего		абс.	25	25	25	25
		%	100	100	100	100

Таблица 8

Количество пациентов (подгруппы 2А и 2Б) с выявленными дрожжевыми грибами рода *Malassézia* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС			Подгруппы			
			2А		2Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Malassézia</i> до и после лечения	есть	абс.	0	0	0	0
		%	0	0	0	0
	нет	абс.		25		25
		%		100		100
Всего		абс.	25	25	25	25
		%	100	100	100	100

Следует отметить, что в подгруппах 2А и 2Б (с изначально неизменной микрофлорой кожи) в конце лечения отсутствовала отрицательная динамика в отношении качественного состава микробиоты, и это подтверждает, что низкие дозы противовоспалительных препаратов не влияют на микробиоту кожи.

Выводы

У пациентов с акне выявлена связь тяжелых форм акне и риска формирования рубцов постакне с гиперколонизацией *S. aureus* ($p=0.013$) и грибов рода *Malassézia* ($p=0.019$).

Применение комбинированного метода лечения с использованием низких доз миноциклина и широкополосного импульсного света положительно влияет на качественный состав микробиоты кожи у пациентов с исходно измененными показателями ГХМС и не вызывает отрицательных изменений у пациентов с исходно неизменными показателями ГХМС.

Литература

1. Потеекаев Н.Н. и др. Акне и розацеа. – Под ред. Н.Н. Потеекаева. – М.: Бином, 2007. – 213 с. [Potekaev N.N. et al. Acne and rosacea. – Ed. by N.N. Potekaev. – Moscow: Binom, 2007. – 213 p. In Russian].
2. Акне и розацеа. – Под ред. Л.С. Кругловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 207 с. [Acne and rosacea. – Ed. by L.S. Kruglova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2021. – 207 p. In Russian].
3. Кохан М.М. и др. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 81–86. [Kokhan M.M. et al. Reasonable choice of external therapy for various forms of acne // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2016. – № 2. – P. 81–86. In Russian].

4. Круглова Л.С. и др. Актуальные вопросы терапии больных акне // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 1. – С. 122–128. [Kruglova L.S. et al. Topical issues in the treatment of acne patients // Kremlin medicine J. – 2019. – № 1. – P. 122–128. In Russian].
5. Джораева С.К. и др. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений // Дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С. 5–19. [Dzhoraeva S.K. et al. The composition and functions of microbiocenoses of various biotopes of the macroorganism and the clinical significance of their disorders // Dermatology and venereology. – 2015. – № 2. – P. 5–19. In Russian].
6. Жукова О.В. и др. Акне: современные тенденции ведения пациентов // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 5. [Zhukova O.V. et al. Acne: current trends in patient management // Clinical dermatology and venereology. – 2016. – T. 15. – № 5. In Russia].
7. Кайбышева В.О. и др. Микробиом человека: возрастные изменения и функции // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 42–55. [Kaibysheva V.O. et al. Human microbiome: age-related changes and functions // Evidence-based gastroenterology. – 2020. – V. 9. – № 2. – P. 42–55. In Russian].
8. Круглова Л.С. и др. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 430–435. [Kruglova L.S. et al. The composition of the skin microbiota in children and its impact on the pathogenesis of acne // Issues of modern pediatrics. – 2021. – V. 20. – № 5. – P. 430–435. In Russian].
9. Beylot C. et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. – V. 28. – № 3. – P. 271–278.
10. Ashkenazi H. et al. Eradication of propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2003. – V. 35. – № 1. – P. 17–24.
11. Parks W.C. et al. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity // Nat Rev Immunol. – 2004. – V. 4. – № 8. – P. 617–629.
12. Dréno B. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2016. – V. 30. – № 12. – P. 2038–2047.
13. Papageorgiou P. et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results // Br J Dermatol. – 2008. – V. 159. – № 3. – P. 628–632.
14. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 34–35. [Rakhmanova S.N., Sharkova V.A., Yutkovsky A.D. Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora in patients with acne in Primorsky Krai // Pacific Medical Journal. – 2011. – № 3 – P. 34–35. In Russian].
15. Picosse F.R. et al. Early chemabrasion for acne scars after treatment with oral isotretinoin // Dermatol Surg. – 2012. – V. 38. – № 9. – P. 1521–1526.
16. Rahmayani T. et al. The effect of oral probiotic on the interleukin-10 serum levels of acne vulgaris // Open Access Maced J Med Sci. – 2019. – V. 7. – № 19. – P. 3249.
17. Lou W.W. et al. Dermatologic laser surgery // Semin Cutan Med Surg. – 2002. – V. 21. – № 2. – P. 107–128.

ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ДИСТРЕСС И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19

Л.П. Соколова^{1,4*}, М.Ш. Магомед-Эминов², В.И. Шмырев³, Е.А. Карачева²,
С.А. Черняев⁴, С.М. Крыжановский³¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва⁴ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

TRAUMATIC DISTRESS AND PSYCHO-VEGETATIVE MANIFESTATIONS IN COVID-19

L.P. Sokolova^{1,4*}, M.Sh. Magomed-Eminov², V.I. Shmyrev³, E.A. Karacheva²,
S.A. Chernyaev⁴, S.M. Kryzhanovskiy³¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁴ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: lsokolova@yandex.ru

Аннотация

Исследования и анализ психоэмоционального статуса пациентов во время пандемии, психовегетативных реакций во время болезни очень важны с целью улучшения профилактики осложнений и улучшения восстановления. **Цель исследования** – изучение связи тревожных расстройств (страха COVID-19) с травматическим дистрессом и развитием психовегетативных патологических реакций с оценкой применимости шкал в их диагностике. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 463 человек, в том числе пациентов медицинских заведений, перепрофилированных для лечения COVID-19 (66 человек), с использованием шкалы страха COVID-19 (Fear of COVID-19 Scale, 2020), теста воздействия стрессовых событий М. Хоровитца (Impact of Event Scale), адаптированного в России М.Ш. Магомед-Эминовым. **Результаты.** Выявлена сильная корреляция тревожных расстройств по шкале страха COVID-19 с данными по Impact of Event Scale ($p = 0.427$, $p < 0.001$), а также с социодемографическими характеристиками (полом, возрастом).

Ключевые слова: тревожные расстройства, шкала страха COVID-19, психовегетативные расстройства, психологическая помощь.

Abstract

To study and assess the psychoemotional status of people and patients during pandemics, as well as to study and assess their psycho-vegetative reactions during the disease are very important steps in order to improve outcomes, prevent complications and accelerate recovery. **Purpose.** To study the relationship between anxiety disorders (fear of COVID-19), traumatic distress and the development of psychovegetative pathological reactions. To assess the applicability of scales for their diagnostics. **Materials and methods.** Data obtained from 463 people and 66 patients from hospitals reconstructed for COVID-19 were analyzed. The researchers used COVID-19 fear scale (Fear of COVID-19 Scale, 2020) and M. Horowitz stress test (Impact of Event Scale) adapted for Russia by Dr. Magomed-Eminov. **Results.** A strong correlation between anxiety disorders by COVID-19 fear scale and findings of Impact of Event Scale ($p = 0.427$, $p < 0.001$), as well as socio-demographic characteristics (gender, age) has been revealed in the trial.

Key words: anxiety disorders, Fear of COVID-19 Scale, psychovegetative disorders, vegetative crises, psychological assistance.

Ссылка для цитирования: Соколова Л.П., Магомед-Эминов М.Ш., Шмырев В.И., Карачева Е.А., Черняев С.А., Крыжановский С.М. Травматический дистресс и психовегетативные проявления при COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 78–81.

С момента сообщения о COVID-19 (декабрь 2019 г.) по состоянию на март 2023 г. в мире было подтверждено более 700 млн случаев заболевания и более 6 млн смертей (WHO, 2023). Каждая пандемия, в том числе и COVID-19, не только создает серьезные угрозы для жизни заболевших, но и вызывает в различной степени негативные и глубокие психологические проблемы

у людей как перенесших, так и не перенесших заболевание [1–3].

К основным подобным проблемам, представляющим интерес для исследователей, относятся страх и всевозможные вариации тревоги перед угрозой COVID-19, получившие название «коронавирусный психоз» [4–7].

Исследования предшествующих пандемий показали связь между вирусными и инфекционными заболеваниями и психологическим дистрессом, негативные последствия которого, такие как психовегетативные расстройства, не только ухудшают прогноз реабилитации и восстановления, но и усугубляют течение самого заболевания, инициируют осложнения, способствуют развитию обострений имеющихся хронических заболеваний и формированию новых соматических болезней.

Нередко развитие психовегетативных расстройств в условиях коронавирусной инфекции может представлять угрозу жизни. На фоне снижения тормозного влияния передних отделов мозга (островки, поясная извилина) на гипоталамус и ствол могут формироваться симпатическая гиперактивность (повышение АД, ЧСС, температуры, тахипноэ и др.) или парасимпатическая активность (брадикардия и др.), которые, в свою очередь, могут приводить к серьезным соматическим жизнеугрожающим осложнениям (отек мозга, отек легких, внутричерепные спонтанные кровоизлияния, сердечная недостаточность, стрессорная кардиомиопатия (синдром Такоцубо) и др.

Таким образом, исследования и анализ психоэмоционального статуса пациентов во время пандемии, психовегетативных реакций во время болезни очень важны с целью улучшения профилактики осложнений и улучшения восстановления.

Для первоначального скрининга или клинической диагностики тревоги, депрессии в период пандемии COVID-19 использовали различные инструменты, в частности шкалы самооценки тревоги (SAS), самооценки депрессии (SDS), генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) и опросник общего состояния здоровья (GHQ-9) [8]. Также в первые месяцы пандемии 2020 г. разработаны специализированные инструменты диагностики, например шкала перитравматического дистресса (CORPD) [9], COVID Stress Scales [7], шкала психологического дистресса (COVID-19-Related Psychological Distress Scale (CORPDS)) [10], Coronavirus Anxiety Scale (CAS) [11] и др.

Мы остановились на широко используемой за рубежом технике диагностики – шкале страха COVID-19 (FCV-19S) [12], разработанной в первый период пандемии и адаптированной в Израиле [13], Италии [14], Турции [15], Бангладеш [16], валидированной на арабском языке [17], в Бразилии [18]. Пункты FCV-19S построены на основе обзора существующих шкал тревоги (страхов), экспертных оценок и опросов участников. Было проведено несколько психометрических тестов, которые позволили убедиться в надежности и валидности предлагаемого инструмента.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие всего 463 участника; из них 105 (22.8%) мужчин и 358 (77.2%) женщин. Возрастной диапазон составил от 18 до 83 лет, средний возраст – 24.86 года (SD = 11.35). Образовательный статус: 28 (4.3%) респондентов со средним, 69 (15%) – с высшим, 364 (79%) – с незаконченным высшим образованием. Семейный статус: 389 (84.2%) – не женаты/не замужем; 74 (15.7%) – женаты. Сбор и обработку данных проводили в два этапа. На первом этапе (май–июнь 2020 г.) приняли участие 66 испытуемых в возрасте

19–83 лет [4]: пациенты и медперсонал клинической больницы г. Москвы, среди которых были люди, переболевшие или болеющие COVID-19. Все респонденты заполняли бланки опросника. Второй этап (октябрь – декабрь 2020 г.) прошел в дистанционном формате, поскольку основной категорией испытуемых в данной серии были учащиеся вузов, и по требованиям дистанционной формы обучения необходимые для исследования данные были собраны в электронной форме.

В исследовании были использованы следующие шкалы: шкала страха COVID-19 (The Fear of COVID-19 Scale), разработанная M.D. Griffiths, A.H. Pakpour и соавт., валидизированная D.K. Ahorsu и соавт. [12] для измерения выраженности страха, беспокойства и неопределенности перед COVID-19. Социодемографические данные, сведения о перенесенной болезни выявляли с помощью паспортной анкеты, предваряющей исследование. Для измерения степени воздействия травматического события с целью установления как травмы, так и менее интенсивных форм дистресса использовали тест воздействия стрессовых событий (Impact of Event Scale) М. Хоровитца, адаптированный в России М.Ш. Магомед-Эминовым [19]. Данная тест-система способна выявить события, вызвавшие посттравматическое стрессовое расстройство.

Для анализа показателей шкалы страха COVID-19 применяли методы описательной статистики; выявление интеркорреляций между пунктами; для определения связи с показателями теста воздействия стрессовых событий (Impact of Event Scale), возрастом и академической успеваемостью был использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена. С целью выявления гендерных различий в показателях шкалы страха COVID-19 был применен U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок и оценка надежности (коэффициент α Кронбаха). Обработку данных проводили в программе SPSS Statistics 28.0.0.0 (190) (StatSoft Inc, США).

Результаты

Анализ шкалы страха COVID-19 показал высокую достоверность (надежность – согласованность), определяемую с помощью критерия α Кронбаха (0.81 в общей выборке). Анализ данных свидетельствует о наличии высоко значимых связей ($p < 0.01$). Определена связь показателей шкалы страха COVID-19 с половозрастными характеристиками респондентов – выявлена значимая корреляция общего балла с возрастом ($p = 0.132$, $p < 0.01$), что свидетельствует о более выраженном страхе у более взрослых испытуемых. Проверка гипотезы о различиях выраженности тревоги (страха) у лиц разного пола с помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок не позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о том, что распределение тревоги (страх коронавируса) является одинаковым для категории «пол» ($p = 0.235$). В целом гендерные различия по выраженности тревоги (страха коронавируса) незначимы.

Исследование связи показателей по шкале страха COVID-19 и теста воздействия стрессовых событий (Impact of Event Scale) проводили с помощью критерия Спирмена. Корреляция суммарных баллов по данным

методикам оказалась высокой ($p = 0.427$, $p < 0.001$). Все пункты шкалы страха COVID-19 значимо положительно ($p < 0.001$) коррелируют с актуальным уровнем субъективного воздействия травматического опыта теста воздействия стрессовых событий, кроме двух пунктов.

Исключение составляют вопросы, относящиеся к избегающей тенденции. С вопросом «я не позволял себе задумываться...» у всех пунктов шкалы отмечена незначимая отрицательная корреляция. С вопросом «я старался не думать об этом событии» с отдельными пунктами шкалы страха COVID-19 корреляция была значима на более низком доверительном интервале ($p < 0.05$).

Обсуждение

Цель исследования – объективизация связи тревожных расстройств (страха COVID-19) с травматическим дистрессом и развитием психовегетативных патологических реакций – кроме теоретического интереса, имеет большую практическую значимость, так как каскад патологических вегетативных реакций (на фоне парасимпатической и особенно симпатической гиперактивации нервной системы) способствует формированию соматических осложнений, усугубляет тяжесть течения COVID-19, ухудшает прогноз выживания, выздоровления и восстановления. Изучение психологических и психовегетативных реакций человека в экстремальной ситуации обосновывает потребность в методиках, учитывающих специфику пандемии и ее долгосрочные последствия. По результатам анализа было продемонстрировано, что методика шкалы страха COVID-19 имеет хорошую внутреннюю консистентность – коэффициент α Кронбаха = 0.81. Для выявления специфики русскоязычной версии шкалы было проведено сравнение полученных данных с результатами иранской выборки [12]. Сравнение данных по выраженности страха, полученных с помощью русскоязычной и англоязычной версий, показывает, что по всем пунктам русскоязычного варианта шкалы выраженность страха ниже, чем в англоязычной выборке. Полученные данные можно интерпретировать следующим образом. Во-первых, исследования (D.K. Ahorsu и соавт., 2020) были проведены в марте 2020 г., то есть в начальный период развития пандемии, когда о заболевании было мало достоверных сведений, а также была высока неопределенность в отношении заражения, лечения и т.д. Настоящее исследование проведено позднее – когда характерная волна паники и истерии в средствах массовой информации сменилась более взвешенными подходами и уже были выработаны протоколы лечения заболевания.

Анализ гендерных различий выраженности страха коронавируса в исследовании не выявил значимых различий, что согласуется с результатами иранского исследования (D.K. Ahorsu и соавт., 2020), но находится в противоречии с данными некоторых российских исследований о большем беспокойстве по поводу коронавируса у женщин, чем у мужчин [5], тогда как в отношении последствий пандемии гендерных различий не обнаруживается. На более высокий уровень показатель страха перед заражением коронавирусом указывают также и данные, полученные исследователями в Израиле, Японии [13, 20] и других странах. Исследователи из

Бангладеш утверждают, что пол, семейное положение, наличие детей и наличие хронических болезней были включены авторами как значимые предикторы для более высокого уровня страха перед COVID-19 [16]. Не обнаружены различия в страхе перед коронавирусной инфекцией по таким показателям, как образование, семейный статус, что согласуется с результатами других исследований [16–18, 21].

В настоящем исследовании обнаружена связь страха перед коронавирусом с возрастом респондентов ($p < 0.01$): у более взрослых испытуемых выше страх коронавируса, чем у молодых, что также подтверждается в ранее проведенном исследовании [5], но противоречит другому (И.Г. Скотникова и соавт., 2020) [22].

Переживания дистрессового события, выявляемые с помощью теста воздействия стрессовых событий (Impact of Event Scale), свидетельствуют о том, что высокие значения страха могут оказывать негативное воздействие и приводить к развитию психовегетативных расстройств. Важной задачей является дифференцировка когнитивных и соматических аспектов проявления тревоги (страха коронавируса) при анализе психоэмоционального статуса пациентов. Благодаря двухфакторной структуре, в отличие от однофакторной структуры англоязычной версии, русскоязычная версия опросника шкалы страха COVID-19 позволяет проводить эту дифференцировку [12]. Наши данные согласуются с работой исследователей из Израиля, также использующих двухфакторную структуру – эмоциональные реакции страха и симптоматические выражения страха [13].

Проведение подобных исследований, сопоставление и применение полученных данных могут быть использованы для разработки целевых профилактических и/или образовательных программ, которые помогут врачам выстроить оптимальную терапевтическую стратегию в остром, подостром и восстановительном периодах инфекционного заболевания, а пациентам преодолеть страх перед заражением благодаря протективному поведению и реализации правил здорового образа жизни.

Заключение

Адаптированная русскоязычная версия опросника шкалы страха COVID-19 характеризуется высокой достоверностью (надежностью – согласованностью). Русская версия шкалы страха COVID-19 оказалась чувствительна к возрастным особенностям, чего не было отмечено при использовании иранской, итальянской, турецкой, японской, бразильской выборок. Выраженность тревоги (страха) перед новой коронавирусной инфекцией при адаптации шкалы на выборке в нашем исследовании в целом ниже, чем по данным зарубежных исследований. Применение шкалы страха COVID-19 необходимо соотносить со спецификой пандемической ситуации, а именно динамикой волн эпидемии. Проведение исследований с использованием данной шкалы позволит: 1) осуществлять более индивидуализированный подход в выстраивании медикаментозной тактики с определением групп пациентов по риску развития соматических осложнений; 2) прогнозировать развитие дистрессовых травматических состояний и психовегетативных синдромов;

3) выделить и описать в научно-психологическом плане специфику тревожных расстройств в связи с возникающими ситуациями глобальной угрозы пандемии с целью расширения возможностей психологической помощи пациентам.

Литература

- Brooks S.K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10227. – P. 912–920.
- Асмолов А.Г. и др. Культурно-деятельностная психология в экстремальной ситуации: вызов пандемии. Материалы обсуждения // *Человек*. – 2020. – Т. 31. – №. 4. – С. 7–40. [Asmolov A.G. et al. Cultural and activity psychology in an extreme situation: the challenge of a pandemic. Discussion materials // *Human*. – 2020. – V. 31. – №. 4. – P. 7–40. In Russian].
- Шмырев В.И. и др. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2020. – №. 2. – С. 28–35. [Shmyrev V.I. et al. Neurological complications of SARS-CoV-2 and features of the management of patients with neurological diseases during the pandemic // *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. – 2020. – №. 2. – P. 28–35. In Russian]. DOI: 10.26269/x8tt-th11.
- Соколова Л.П. и др. Тревожные расстройства при COVID-19: биохимические и клинические корреляции // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2020. – Т. 4. – С. 25–29. [Sokolova L.P. et al. Anxiety disorders in COVID-19: biochemical and clinical correlations // *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. – 2020. – V. 4. – P. 25–29 In Russian]. DOI: 10.26269/fwcf-tx72.
- Тхостов А.Ш. и др. Психологическое содержание тревоги и профилактики в ситуации инфодемии: защита от коронавируса или «порочный круг» тревоги? // *Консультативная психология и психотерапия*. – 2020. – Т. 28. – №. 2. – С. 70–89. [Thostov A.Sh. et al. Psychological content of anxiety and prevention in a situation of infodemia: protection from coronavirus or a "vicious circle" of anxiety? // *Counseling Psychology and Psychotherapy*. – 2020. – V. 28. – №. 2. – P. 70–89. In Russian]. DOI: 10.17759/cpp.2020280204.
- Martin E.B. Jr. Brief psychotic disorder triggered by fear of coronavirus? // *Psychiatric Times*. – 2020. – P. 15–15. URL: <https://www.psychiatristimes.com/coronavirus/brief-psychotic-disorder-triggered-fear-coronavirus-small-case-series>.
- Taylor S. et al. Development and initial validation of the COVID Stress Scales // *J Anxiety Disord*. – 2020. – V. 72. – P. 102232. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102232.
- Незнанов Н.Г. и др. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств, регистрируемых в период пандемии COVID-19. – 2021. [Neznanov N.G. et al. Algorithms for the diagnosis and therapy of mental disorders registered during the COVID-19 pandemic. – 2021. In Russian].
- Duong C.D. Psychological distress related to Covid-19 in healthy public (CORPD): A statistical method for assessing the validation of scale // *MethodsX*. – 2022. – V. 9. – P. 101645. DOI: 10.1016/j.mex.2022.101645.
- Feng L.S. et al. Psychological distress in the shadow of the COVID-19 pandemic: Preliminary development of an assessment scale // *Psychiatry Res*. – 2020. – V. 291. – P. 113202. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113202.
- Lee S.A. Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety // *Death Stud*. – 2020. – V. 44. – №. 7. – P. 393–401. DOI: 10.1080/07481187.2020.1748481.
- Ahorsu D.K. et al. The fear of COVID-19 scale: development and initial validation // *Int J Ment. Health Addict*. – 2020. – P. 1–9. DOI: 10.1007/s11469-020-00270-8.
- Bitan D.T. et al. Fear of COVID-19 scale: psychometric characteristics, reliability and validity in the Israeli population // *Psychiat Res*. – 2020. – V. 289. – P. 113100. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113100.
- Soraci P. et al. Validation and psychometric evaluation of the Italian version of the fear of COVID-19 scale // *Int J Ment Health Add*. – 2020. – P. 1–10. DOI: 10.1007/s11469-020-00277-1.
- Satici B. et al. Adaptation of the fear of COVID-19 scale: its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey // *Int J Ment Health Add*. – 2021. – V. 19. – P. 1980–1988. DOI: 10.1007/s11469-020-00294-0.
- Sakib N. et al. Fear of COVID-19 and depression: a comparative study among the general population and healthcare professionals during COVID-19 pandemic crisis in Bangladesh // *Int J Ment Health Add*. – 2023. – V. 21. – №. 2. – P. 976–992. DOI: 10.1007/s11469-020-00477-9.
- Alyami M. et al. Psychometric evaluation of the Arabic version of the Fear of COVID-19 Scale // *Int. J. Ment. Health Add*. – 2021. – V. 19. – №. 6. – P. 2219–2232. DOI: 10.1007/s11469-020-00277-1.
- Silva W.A.D. et al. Características psicométricas de la versión brasileña de la escala de miedo a COVID-19 // *Arq Brasil Psicol*. – 2020. – V. 72. – №. 3. – P. 5–18. DOI: 10.36482/1809-5267.ARB2020v72i3p.5-18.
- Магомед Э.М.Ш. Феномен экстремальности. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ПАРФ, 2008. [Magomed Je.M.Sh. The phenomenon of extremity. – 2nd ed., rev. and additional. – Moscow: PARF, 2008. In Russian].
- Li G. et al. Fear of COVID-19, prolonged smartphone use, sleep disturbances, and depression in the time of COVID-19: a nation-wide survey // *Front Psychiatry*. – 2022. – V. 13. – P. 971800.
- Wakashima K. et al. The Japanese version of the fear of COVID-19 scale: reliability, validity, and relation to coping behavior // *PloS One*. – 2020. – V. 15. – №. 11. – P. e0241958. DOI: 10.1371/journal.pone.0241958.
- Скотникова И.Г. и др. Психологические особенности переживания неопределенности при эпидемии COVID-19 // *Институт психологии Российской академии наук. Социальная и экономическая психология*. – 2020. – Т. 5. – №. 2. – С. 245–268. [Skotnikova I.G. et al. Psychological features of experiencing uncertainty in the COVID-19 epidemic // *Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences. Social and economic psychology*. – 2020. – V. 5. – №. 2. – P. 245–268. In Russian]. DOI: 10.38098/ipran.sep.2020.18.2.008.

СТРАТЕГИЯ FAST TRACK ПРИ ПЛАНОВОМ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

Е.Н. Зарубина*, **Е.В. Климовская**, **С.В. Пономарева**, **Ю.Н. Туденева**, **А.Н. Теплякова**, **Е.В. Яковлева**
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

THE FAST TRACK STRATEGY IN ELECTIVE CAESAREAN SECTION

E.N. Zarubina*, **E.V. Klimovskaya**, **S.V. Ponomareva**, **Yu.N. Tudeneva**, **A.N. Teplyakova**, **E.V. Yakovleva**
Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russian Federation

* E-mail: zarubinaelena1@gmail.com

Аннотация

Количество кесаревых сечений в мире возросло и не имеет тенденции к снижению. Практически каждые третьи роды проходят абдоминально, и шансов на существенное изменение этого показателя немного. Хирургический метод может сопровождаться осложнениями, и одной из основных клинических задач является их предупреждение. Комплексом мер, позволяющим существенно уменьшить частоту осложнений благодаря применению современных технологий, является методика fast track. Эта методика включает в себя меры на всех этапах периоперационной подготовки, что способствует эффективному проведению хирургического вмешательства, предотвращению операционных осложнений, быстрому восстановлению пациентки в послеоперационном периоде, своевременному налаживанию лактации с грудным вскармливанием и дает женщине ощущение полного материнского благополучия, не отличающегося от нормальных самопроизвольных родов.

Ключевые слова: кесарево сечение, абдоминальные роды, fast track, послеродовой период.

Abstract

Currently, the number of caesarean sections is increasing in the world, and there is no any trend to its decrease. In fact, almost every third delivery is abdominal, and there is not much chance to significantly decrease this rate. Any surgical intervention may have complications, and one of the basic tasks in surgery is their prevention. The fast-track strategy can significantly reduce the incidence of complications because of modern technologies used in this strategy. This technique consists of specific measures applied at all stages of perioperative preparation. That is why it contributes to successful surgical intervention, prevents surgical complications and accelerates recovery in the postoperative period. It also promotes timely lactation with breastfeeding and gives to a woman a feeling of maternal well-being, similar to normal spontaneous childbirth.

Key words: caesarean section, abdominal delivery, fast track, postpartum period.

Ссылка для цитирования: Зарубина Е.Н., Климовская Е.В., Пономарева С.В., Туденева Ю.Н., Теплякова А.Н., Яковлева Е.В. Стратегия fast track при плановом кесаревом сечении. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 82–84.

В своем развитии кесарево сечение прошло множество этапов, на каждом из которых совершенствовалась его техника. В древности эта операция проводилась только на умершей женщине, так как погребение ее с погибшим плодом было недопустимо. В 1521 г. Руссо (Франция) обосновал производство этой операции на живой роженице. Однако до конца XIX века методика операции была смертельной практически для всех женщин. Причина состояла в том, что врачи не накладывали швов на матку, надеясь на ее естественное сокращение, что вызывало массивное кровотечение и сепсис.

За последние годы количество кесаревых сечений во всем мире возросло в 1,5–2 раза и не имеет тенденции к снижению. В Европе частота их составляет 25%, в США – 30%, в Южной Америке – 40%, в Бразилии – 80%, в России – 20–25%, а в перинатальных центрах РФ – 30–40% [1, 2].

Рост частоты кесаревых сечений обусловлен социальными реалиями, возрастом и здоровьем женщин [3]. Таким образом, почти каждые третьи роды проходят абдоминально, а шансов на существенное снижение показателя

числа кесаревых сечений не так уж много, и необходимо рассматривать эту проблему, усовершенствуя все моменты предстоящей операции [4–6].

По нашим наблюдениям, за 2020 г. доля кесаревых сечений составила 39%, почти половина из них были плановые и в большинстве повторными, в том числе третьими, четвертыми, пятыми. Применение методики fast track и особенности наложения шва позволило существенно снизить количество осложнений, сократить время нахождения пациенток в стационаре и вызвать у них желание вернуться в этот роддом для повторных родов.

Fast track – это хирургия быстрого пути по методике системной подготовки, проведения оперативного вмешательства и мер послеоперационной реабилитации. Ее автором считается датский анестезиолог Н. Kehlet, который еще в 90-х гг. XX века описал систему мер, направленных на снижение стрессовой реакции организма на хирургическую травму [7].

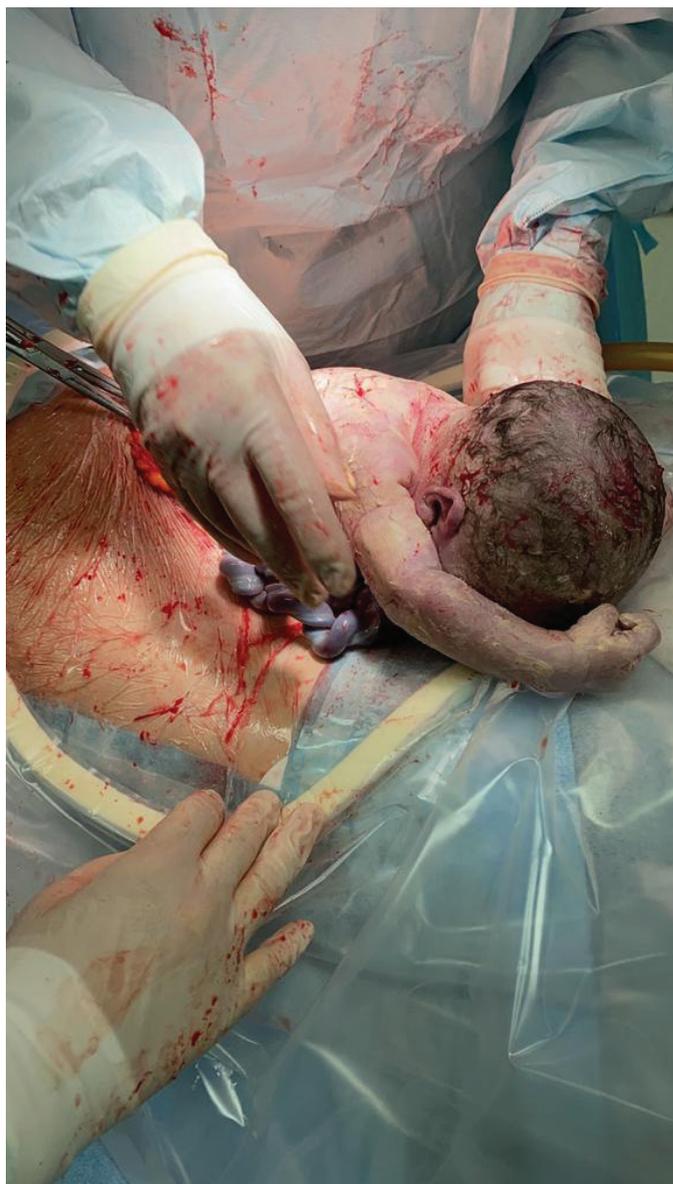


Рис. 1. Извлечение плода с моделированием естественного рождения

Понятие “fast track” при кесаревом сечении охватывает все фазы периоперационного периода: дооперационный, интраоперационный и послеоперационный. На первом этапе при предоперационной подготовке важной составной частью является беседа врача акушера-гинеколога и анестезиолога с пациенткой, объяснение тех событий, которые будут с ней происходить, с целью достижения полного контакта, доверия к медперсоналу и комфортного состояния женщины. Накануне операции проводится лабораторно-инструментальное обследование вен нижних конечностей с использованием цветového дуплексного сканирования.

Важным этапом оперативного вмешательства является обезболивание [8]. На сегодняшний день это, бесспорно, метод регионарной анестезии с применением средств, уменьшающих нежелательные побочные эффекты во время операции: однократная антибиотикопрофилактика, противорвотные, гемостатические и утеротонические препараты [9]. Непосредственно перед операцией осуществляются эластическая компрессия нижних конечностей и катетеризация мочевого пузыря.

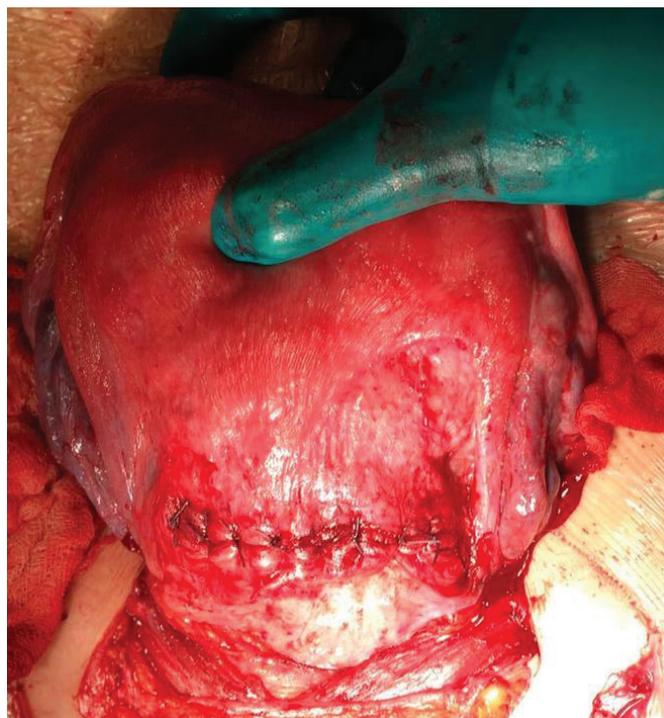


Рис. 2. Восстановление тканей матки отдельными однорядными швами

Несмотря на кажущуюся техническую простоту, кесарево сечение относится к разряду сложных хирургических вмешательств с высокой степенью осложнений во время операции и в послеоперационном периоде. Более благоприятные условия для формирования рубца на матке наблюдаются при разрезе ее в нижнем сегменте [10–12]. После разреза на матке и разведения краев раны очень медленно и осторожно извлекается плод с моделированием естественного рождения (рис. 1). На операционном столе осуществляется и первое прикладывание новорожденного к груди матери [13].

Следует учитывать, что все ткани организма женщины во время беременности имеют свои особенности – благодаря гидрофильности сразу после завершения родов или операции происходит их сокращение. Поэтому существенное значение имеет техника наложения швов на матке: правильное сопоставление краев раны – одно из условий профилактики осложнений, прочности рубца. Большое количество наложенного шовного материала способствует замедлению процесса регенерации тканей и предрасполагает к развитию инфекции и воспалительных осложнений в малом тазу [14].

По нашим наблюдениям, восстановление тканей матки отдельными однорядными швами с применением современных шовных материалов имеет преимущество перед другими вариантами закрытия операционной раны (рис. 2).

Применение системы для аутогемотрансфузии Cell Saver позволяет значительно уменьшить кровопотерю во время операции. А аргоноплазменная коагуляция сосудов, являющаяся малоинвазивным, бесконтактным методом хирургической электрокоагуляции, обладает еще и бактерицидным эффектом, благодаря чему улучшается регенерация тканей и происходит их быстрое заживление [15].

Следует подчеркнуть, что послеоперационный период после кесарева сечения сочетается с послеродовым, имеющим огромное значение для последующего здоровья матери

и ребенка. Помимо заживления послеоперационной раны происходит заживление плацентарной площадки в матке. Сама матка подвергается обратному развитию, сокращаясь до первоначальных размеров в течение шести – восьми недель. В то же время наблюдаются изменения в молочных железах и в них начинает вырабатываться молоко, являющееся основой для последующего здоровья и развития ребенка.

В палате интенсивной терапии проводят адекватное мультимодальное обезболивание, минимальную инфузионную терапию с ранним приемом пищи. Температуру тела женщины поддерживают с помощью термоодеяла. Активизация осуществляется через четыре – шесть часов. Антибиотикотерапию назначают только по строгим показаниям вследствие роста антибиотикорезистентности современных микроорганизмов. Благодаря этому ранний перевод в палату совместного пребывания существенно сокращает время разлучения мамы с новорожденным, способствует сохранению и оптимизации грудного вскармливания, скорейшему обучению мамы принципам заботы о малыше и ее быстрой реабилитации.

В послеродовом периоде проводятся в полном объеме физиотерапевтические процедуры, ультразвуковое исследование органов малого таза, лечебная физкультура.

Индивидуальная школа материнства, проводимая неонатологом и акушером-гинекологом в день выписки (на четвертые – пятые сутки), способствует более уверенному поведению женщины дома в этот трудный восстановительный период.

Заключение

Представленный алгоритм ведения пациенток при плановом кесаревом сечении способствует их быстрому восстановлению в послеоперационном периоде, своевременному налаживанию лактации с длительным грудным вскармливанием и дает женщине ощущение полного материнского благополучия, не отличающегося от нормальных самопроизвольных родов.

Литература

1. Кесарево сечение в современном акушерстве. Письмо Министерства здравоохранения РФ №. 15-4/10/2-613905 от 24.06.2011 [Caesarean section in modern obstetrics. Letter from the Ministry of Health of the Russian Federation no. 15-4/10/2-613905 dated 06/24/2011. In Russian].
2. Drensang L.T. et al. Cesarean delivery // *Prim Care*. – 2012. – V. 39. – №. 1. – P. 145–166.
3. Жаркин Н.А. и др. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19. – №. 4. – С. 5–10. [Zharkin N.A. et al. Cesarean section: medical, social, moral and ethical problems // *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. – 2019. – V. 19. – №. 4. – P. 5–10. In Russian].
4. Серов В.Н. и др. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: клинические рекомендации (протокол). – М. – 2014. [Serov V.N. et al. Cesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the postoperative period: clinical guidelines (protocol). – Moscow. – 2014. In Russian].

5. Шмаков Р.Г. и др. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения: клинические рекомендации. – 2021. [Shmakov R.G. et al. Singleton births, delivery by caesarean section: clinical guidelines. – 2021. In Russian].
6. Akintayo A.A. et al. Cesarean section on maternal request: the viewpoint of expectant women // *Arch Gynecol Obstet*. – 2014. – V. 289. – P. 781–785.
7. White P.F. et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care // *Anesth Analg*. – 2007. – V. 104. – №. 6. – P. 1380–1396. DOI: 10.1213/01.ane.0000263034.96885.e1.
8. Куликов А.В. и др. Анестезия в акушерстве. Проект клинических рекомендаций. – Екатеринбург. – 2013. – С. 33. [Kulikov A.V. et al. Anesthesia in obstetrics. Draft clinical guidelines. – Ekaterinburg. – 2013. – P. 33. In Russian].
9. Балущкина А.А. и др. Целесообразность антибиотикопрофилактики при операции кесарева сечения у беременных с низким инфекционным риском // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №. 6. – С. 52–57. [Balushkina A.A. et al. Expediency of antibiotic prophylaxis during caesarean section in pregnant women with low infectious risk // *Obstetrics and Gynecology*. – 2012. – №. 6. – P. 52–57. In Russian].
10. Баев О.Р. и др. Современные техники операции кесарева сечения в доказательной медицине (клиническая лекция) // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №. 2. – С. 129–138. [Baev O.R. et al. Modern techniques of caesarean section in evidence-based medicine (clinical lecture) // *Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – №. 2. – P. 129–138. In Russian].
11. Ищенко А.И. и др. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 51–59. [Ishchenko A.I. et al. Uterine scar failure after caesarean section. The choice of the method of surgical intervention // *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – P. 51–59. In Russian].
12. Zhang J. et al. Contemporary cesarean delivery practice in the United States // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2010. – V. 203. – №. 4. – P. 326. e1–326.
13. Ananth C.V. et al. Trends in cesarean delivery at preterm gestation and association with perinatal mortality // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2011. – V. 204. – №. 6. – P. 505. e1–505. e8.
14. Лисицына О.И. и др. «Ниши» рубца на матке после кесарева сечения: диагностика, лечение и исходы // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – Т. 9. – С. 24–31. [Lisitsyna O.I. et al. "Niches" of the scar on the uterus after caesarean section: diagnosis, treatment and outcomes // *Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Т. 9. – S. 24–31. In Russian].
15. Радзинский В.Е. и др. Радиоволна и аргонная плазма в практике акушера-гинеколога. – М.: StatusPraesens profmedia, 2016. – 214 с. [Radzinsky V.E. Radio wave and argon plasma in the practice of an obstetrician-gynecologist. – М.: StatusPraesens profmedia, 2016. – 214 p. In Russian].

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОМ ГЛОТОЧНОМ КОЛЬЦЕ У ДЕТЕЙ

В.Н. Агафонов^{1*}, А.П. Якушенкова^{1,2}, И.Н. Пасечник^{1,2}, Д.А. Тимашков¹, А.Н. Бершина²

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

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

PERIOPERATIVE ANESTHESIA DURING SURGICAL INTERVENTIONS ON THE LYMPHOEPITHELIAL PHARYNGEAL RING IN CHILDREN

V.N. Agafonov^{1*}, A.P. Yakushenkova^{1,2}, I.N. Pasechnik^{1,2}, D.A. Timashkov¹, A.N. Bershina²

¹ Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: vadim-agafonov@mail.ru

Аннотация

Операции на лимфоэпителиальном глоточном кольце являются одними из самых распространенных хирургических вмешательств в детской лор-практике. При этом послеоперационная боль представляет собой обычное явление при данном типе вмешательств и зачастую может быть продолжительной. Несмотря на большое количество доступных ненаркотических анальгетиков, которые часто используются в комбинации с другими лекарственными препаратами, достижение адекватного уровня обезболивания до сих пор остается нерешенной проблемой. Кроме того, возникают вопросы, касающиеся безопасности и эффективности наиболее часто используемых анальгетических препаратов, что приводит к появлению различных схем лечения с противоречивыми результатами. Цель обзора – обобщение современной научной литературы по изучению различных схем фармакотерапии при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей, основанной на комбинации лекарственных препаратов для максимально эффективного контроля послеоперационной боли и минимизирования потенциального вреда с учетом индивидуального подхода к пациентам.

Ключевые слова: лимфоэпителиальное глоточное кольцо, дети, боль, контроль боли.

Abstract

Surgeries on the lymphoepithelial pharyngeal ring are one of the most common surgical interventions in pediatric ENT practice. At the same time, postoperative pain is an inherent complication after this type of interventions, and it can often be a long-lasting process. Despite a large number of available non-narcotic analgesics, which are often used in combination with various pharmaceutical preparations, achieving an adequate level of pain control is an unsolved problem yet. In addition, there are still questions on safety and efficacy of the most commonly used analgesic drugs, which are prescribed in different curative regimens, what leads to controversial results. The purpose of this review is to summarize current scientific literature on pharmacotherapy regimens applied in children undergoing surgeries on the lymphoepithelial pharyngeal ring, so as to find curative algorithms which are able to maximally control postoperative pain and are able to minimize a potential harm to the patient with respect to his/her individual features.

Key words: lymphoepithelial pharyngeal ring, children, pain, pain management.

Ссылка для цитирования: Агафонов В.Н., Якушенкова А.П., Пасечник И.Н., Тимашков Д.А., Бершина А.Н. *Периоперационное обезболивание при хирургических вмешательствах на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей. Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 85–91.

Операции на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей, в том числе выполняемые в условиях стационара одного дня, являются одними из самых распространенных хирургических вмешательств в педиатрической практике. Это означает, что ответственность за обезболивание после операции может ложиться не только на медицинский персонал, но и на законных представителей ребенка (родителей). Проведенные исследования наглядно показывают, что законные представители ребенка (родители) склонны недооценивать боль после операции и нуждаются в подробных инструкциях по послеоперационному уходу. При этом болевой синдром после такого типа операций может быть

значительным и продолжительным, к тому же детские клиницисты сталкиваются с проблемой ограниченного выбора среди анальгетиков в связи с отсутствием у большинства препаратов разрешения на применение их у детей по соображениям безопасности [1].

В нескольких исследованиях продемонстрировано неэффективное лечение послеоперационной боли у детей, в том числе вследствие недооценки клиницистами ее выраженности, так как данные операции на лимфоэпителиальном глоточном кольце считаются малоинвазивными. Родители, которые не получили рекомендации по послеоперационному уходу за ребенком, также часто сталкиваются с трудностями

ми и зачастую вынуждены обращаться к лечащему врачу или в службу неотложной помощи. Таким образом, назрела необходимость включения в обновленные клинические рекомендации обязательного консультирования родителей по послеоперационному обезболиванию с адекватным контролем боли у ребенка как части периоперационного образовательного процесса после операции [2, 3].

Несмотря на то что было исследовано множество дополнительных и вспомогательных мер в качестве адъювантов, некоторые из которых могут быть неплохими помощниками в борьбе с послеоперационной болью (например, мороженое, мед, иглорефлексотерапия и т.д.), обезбоживание после хирургических вмешательств в настоящее время преимущественно достигается с помощью фармакологических препаратов. Многие комбинации и схемы фармакотерапии боли при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей нуждаются в дополнении и уточнении, что подчеркивает важность дальнейших научных поисков эффективной схемы контроля послеоперационной боли у детей, обеспечивающей адекватную аналгезию с минимальными побочными эффектами. Споры относительно лучших стратегий продолжают, поскольку относительная эффективность и безопасность многих вариантов постоянно переоцениваются, иногда с противоречивыми результатами [4, 5]. Одной из таких стратегий является упреждающая (превентивная) аналгезия, благодаря которой адекватное и эффективное обезбоживание в послеоперационном периоде достигается путем использования до- и интраоперационного комбинированного введения лекарственных препаратов с аналгетическим и потенцирующим эффектами. Таким образом, послеоперационное обезбоживание у детей начинается до оперативного вмешательства (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) *per os* за 40–60 минут до подачи больного в операционную), то есть носит превентивный характер; продолжается во время операции (дексаметазон, регионарная анестезия (аппликации местного анестетика), введение ненаркотических аналгетиков (ацетаминофен, метамизол натрия) за 20 минут до окончания операции) и после операции, в том числе с применением адъювантов (мороженое, иглорефлексотерапия, мед) [1].

Цель обзора – анализ и обсуждение литературы, посвященной исследованию наиболее часто используемых аналгетиков для периоперационного обезбоживания при хирургических вмешательствах на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей.

Опиоиды

Опиоидные аналгетики используются людьми уже на протяжении нескольких тысячелетий, в текстах Гиппократова опиум неоднократно упоминается в качестве болеутоляющего средства. Исторически сложилось так, что кодеин (алкалоид, содержащийся в опиуме) в комбинации с ненаркотическими аналгетиками активно применяли у детей после операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце. Сомнения в его эффективности и безопасности привели к клиническим испытаниям в 2000 г., которые не продемонстрировали обезболивающего преимущества при применении комбинации ацетаминофена/кодеина по сравнению с одним ацетаминофеном, в то же время при пероральном приеме кодеина возможно появление тошноты и других желудочно-кишечных побочных явлений [6]. Существенные опасения по поводу безопасности применения кодеина в послеоперационном периоде возникли после сообщений о тяжелых побочных

респираторных явлениях у детей младшего возраста после введения кодеина, включая небольшую группу детей, получавших кодеин после тонзиллэктомии, в том числе о двух случаях смертельного исхода. При изучении в аспекте безопасности применения кодеина в качестве аналгетика после операций было выявлено 13 сообщений о серьезных побочных эффектах в период с 1969 по 2012 г., включая 10 случаев смерти и три случая тяжелого угнетения дыхания. Из этих 13 случаев восемь произошли после операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце, и дозировка в целом считалась подходящей. Данные анализа послужили для требования к фармацевтическим компаниям о нанесении предупреждения в черной рамке, что кодеинсодержащие препараты противопоказаны к применению для обезбоживания у детей после операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце [7]. В последующем применение кодеина было ограничено строгой отчетностью как наркотического средства и было признано противопоказанным для послеоперационного обезбоживания у детей младше 18 лет [4].

Гидрокодон (полусинтетический опиоид, получаемый из природных опиатов кодеина или тебаина) входит в перечень наркотических средств, оборот которых в РФ запрещен (список I), однако за рубежом очень часто назначается для обезбоживания при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце. В последние годы в США также были введены более жесткие правила назначения гидрокодона при применении у детей, и FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) выпустило руководство, согласно которому рецептурные опиоидные препараты от кашля и простуды, включающие кодеин или гидрокодон, не должны применяться у детей младше 18 лет [4, 7].

Морфин (основной алкалоид опиума) метаболизируется по пути с образованием конъюгата с глюкуроновой кислотой (глюкуронидация), однако часть морфина N-деметируется до норморфина и O-метируется до кодеина, и тогда повышаются риски возникновения серьезного угнетения дыхания в послеоперационном периоде. В России морфин и его производные (морфина гидрохлорид, морфина сульфат) внесены в Список II наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля. Рандомизированное исследование, где сравнивали морфин и ибупрофен в качестве основного аналгетика в период после операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, показало сходную эффективность аналгетика в первую ночь после операции, но значительно более высокую частоту нежелательных явлений со стороны дыхательной системы у детей, получавших морфин, поэтому авторы рекомендовали отказаться от рутинного использования морфина в таких случаях [8].

У детей в начале подбора эффективного обезбоживания используются следующие стартовые дозы морфина: подкожно или внутривенно струйно (в течение минимум пяти минут) детям в возрасте шести месяцев – 12 лет – по 100 мкг/кг каждые четыре часа (максимальная разовая стартовая доза 2.5 мг), детям в возрасте 12–18 лет – по 2.5–5 мг каждые четыре часа (максимальная суточная доза – 20 мг/сут) [9].

В то время как внимание к безопасности применения опиоидных аналгетиков растет, однозначных доказательств в поддержку или опровержение того, что имеющиеся опиоиды обеспечивают более сильную аналгезию, чем ацетами-

нофен и/или ибупрофен, накоплено мало. В. Oremule и соавт. [10] в ходе проспективного исследования установили, что применение морфина не улучшает контроль над болью и не уменьшает частоту обращений за медицинской помощью в послеоперационном периоде при добавлении его к схеме приема в сочетании с ацетаминофеном и/или ибупрофеном и что большинство лиц, осуществляющих уход за пациентами в обеих группах, считают, что контроль над болью был все равно неадекватным. P.R. Persino и соавт. [11] опросили родителей после проведенной операции, чтобы оценить удовлетворенность схемой приема ацетаминофена и ибупрофена, а также гидрокодона/ацетаминофена в качестве основных анальгетиков. В этом исследовании почти 80% респондентов указали, что одного ацетаминофена или ибупрофена было недостаточно, и хотя бы один раз использовали гидрокодон. Стоит отметить, что почти 60% пациентов в исследовании не принимали регулярно ни ацетаминофен, ни ибупрофен и только 8% пациентов принимали все три препарата по назначению врача.

Недостаточность и низкое качество имеющихся научных данных, а также нежелательные явления при применении наркотических анальгетиков у детей, особенно со стороны дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способствовали отказу клиницистов от применения опиоидов или сокращению до минимума их дозировки в периоперационном периоде (концепция безопиоидной или низкоопиоидной анестезии) [3].

Ацетаминофен

Ацетаминофен (парацетамол) является часто назначаемым ненаркотическим анальгетиком во всем мире, но многие считают, что только одного его действия недостаточно вследствие слабого анальгетического эффекта (не более 20% от морфина), и поэтому часто используют в комбинации с другими лекарственными препаратами [1, 12]. Побочные эффекты, как правило, минимальны, однако передозировка может привести к серьезному повреждению печени (фульминантная печеночная недостаточность) и даже к смерти [13]. Внутривенное введение ацетаминофена интраоперационно с целью обезболивания после операций и уменьшения потребления наркотических препаратов было изучено в 10 клинических исследованиях с разными, но в целом противоречивыми результатами. Большая часть полученных результатов продемонстрировала слабое влияние интраоперационного внутривенного введения ацетаминофена на выраженность послеоперационной боли и потребление наркотических анальгетиков [14].

Детям рекомендуется дозировка ацетаминофена 15 мг/кг с минимальным интервалом между приемами четыре часа, при этом максимальная доза должна быть ниже 60 мг/кг/сут или 2000–3000 мг в зависимости от веса ребенка [15].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Широкое распространение в педиатрической практике получили нестероидные противовоспалительные препараты, особенно ибупрофен. Всемирная организация здравоохранения называет ибупрофен «безопасным и эффективным анальгетиком» и дает «настоятельную рекомендацию» в поддержку его применения для обезболивания после оперативных вмешательств у детей [3]. Возражения против использования НПВП при хирургическом лечении в первую очередь связаны с опасениями, что антитромбоцитарные эффекты

НПВП посредством ингибирования циклооксигеназы 1 могут привести к увеличению частоты послеоперационных кровотечений. P.A. Mudd и соавт. проанализировали результаты 6710 тоннзилэктомий в своей клинике за трехлетний период и обнаружили, что применение ибупрофена не влияло на частоту послеоперационных кровотечений [16].

В рандомизированном исследовании, проведенном G.R. Diercks и соавт., приняли участие более 700 пациентов в четырех медицинских учреждениях, дети были разделены на две группы: группу ацетаминофена и группу ибупрофена. В группе ибупрофена по сравнению с группой ацетаминофена было отмечено более эффективное обезболивание при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей [17]. Применение в комбинации ибупрофена и ацетаминофена анализировали в нескольких исследованиях. A.E. Pickering и соавт. [18] продемонстрировали значительное улучшение периоперационной анальгезии при премедикации обоими препаратами по сравнению с одним ацетаминофеном.

Ибупрофен у детей рекомендуется применять в дозе 5–10 мг/кг каждые 6–8 часов [19].

В то время как ибупрофен получил широкое признание в педиатрии, в том числе в качестве эффективного анальгетика при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце, возможность применения других НПВП остается до сих пор неоднозначной.

Кеторолак является эффективным анальгетиком, который хорошо зарекомендовал себя при обезболивании (в режиме монотерапии или режиме комбинированной анальгетической терапии) в послеоперационном периоде, однако в Российской Федерации применение кеторолака разрешено только с 16 лет, а применение диклофенака и нимесулида – с 12 лет, тогда как основной возраст детей, у которых выполняются оперативные вмешательства на лимфоэпителиальном глоточном кольце, варьирует в диапазоне от трех до 12 лет, что обуславливает необходимость исследований в области безопасности применения различных НПВП у детей младшего и среднего возраста [1].

Метамизол натрия (анальгин)

Несмотря на активное применение препарата в течение многих лет, безопасность и механизм метамизола натрия до сих пор остаются предметом жарких кулуарных дискуссий. На сегодняшний день считается, что метамизол натрия – лекарство с множественным действием и его обезболивающий и жаропонижающий эффекты достигаются вследствие действия нескольких метаболических механизмов. Данный препарат запрещен на территории многих стран мира, в связи с чем накоплено очень мало научных исследований, посвященных пристальному вниманию к безопасности его применения в педиатрии. Анализ имеющихся данных по использованию метамизола натрия в педиатрии позволяет с уверенностью утверждать, что применение его в качестве основного анальгетика при оперативных вмешательствах у детей в краткосрочной перспективе является эффективным и характеризуется достаточно высоким профилем безопасности [12, 20].

Детям с одного года до 15 лет метамизол натрия назначают в дозе 50–100 мг на 10 кг массы тела (0,1–0,2 мл 50%-ного раствора) внутривенно медленно. Подросткам 15 лет и старше в качестве разовой дозы рекомендуется 1–2 мл 50% (500 мг/мл) метамизола натрия (внутривенно); максимальная суточная доза, разделенная на два-три приема, может составлять не более 2 г. Максимальная разовая доза может составлять 1 г [15, 19].

Местная анестезия

Периферическая регионарная анестезия при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей включает в себя терминальные (поверхностные) и инфильтрационные методы. Существуют различные методики проведения местной анестезии при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей, наиболее частыми из них являются следующие: введение местного анестетика в область тонзиллярных дужек, глоссофарингеальный нервный блок, блокада подъязычного нерва. Из 51 найденного исследования, посвященного этой теме, в 21 исследовании сравнивали бупивакаин с плацебо. Ни одно исследование не включало базовый режим обезболивания. Если рассматривать педиатрические и взрослые исследования отдельно, то 7/10 (70%) взрослых в данных исследованиях сообщили об уменьшении показателей боли после инфильтрации местными анестетиками, в то время как 15/31 (48%) педиатрических исследований и 10/10 (100%) исследований в смешанной популяции получили схожие результаты. Эффект обезболивания был незначительным и ограничивался лишь ранним послеоперационным периодом [4]. При этом в ряде исследований сообщалось о различных осложнениях (возникновение аритмий, кровотечения, внутрисосудистая инъекция и др.). Н.К. Tolska и соавт. [21] обнаружили, что кровотечения, при которых показан гемостаз под местной анестезией, чаще встречались в группе ропивакаина (10/54 (18%)), чем в контрольной группе (4/47 (8%)). У одного из 54 пациентов, включенных в группу ропивакаина, развилась послеоперационная двусторонняя пневмония, потребовавшая пяти дней госпитализации. М. Junaid и соавт. [22] сообщили о шести транзиторных сердечных аритмиях из 30 пациентов, включенных в группу инфильтрации бупивакаином, и пришли к выводу, что существует повышенный риск осложнений. J. Bean-Lijewski и соавт. [23] описывают введение 3–10 мл бупивакаина 0.25–0.5% в каждое латеральное глоточное пространство; исследование было прекращено после того, как в него были включены восемь детей, поскольку у двух из четырех детей, получавших бупивакаин, развилась тяжелая обструкция верхних дыхательных путей после экстубации трахеи. Это исследование показало, что двустороннее введение местного анестетика в латеральное пространство глотки может вызвать повышенный риск тяжелой обструкции верхних дыхательных путей и потерю защитных рефлексов. Блокада языкоглоточного нерва продемонстрировала преимущества перед инъекцией обычного физиологического раствора или отсутствием инъекций в четырех исследованиях с участием 315 пациентов [4]. В двух исследованиях сообщалось о тяжелых осложнениях. Н.Р. Park и соавт. [24] описали внутрисосудистую инъекцию и тахикардию у одного из 25 пациентов, в то время как G. Debasish и соавт. [25] сообщили о гипотензии и брадикардии у двух из 32 пациентов (2/32).

Кортикостероиды (дексаметазон)

Кортикостероиды могут негативно влиять на заживление послеоперационных ран, применение стероидов при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей в прошлом было спорным. В более ранних исследованиях сообщалось о повышении риска кровотечения после интраоперационного применения дексаметазона, однако в более поздних публикациях, включая несколько метаанализов, вышеописанные эффекты не нашли подтверждения [4]. В данных метаанализах было доказано, что однократная интраоперационная доза дексаметазона имеет значитель-

ные преимущества для облегчения послеоперационной тошноты и рвоты, боли, а также для сокращения времени до приема пищи, что послужило поводом для настоятельной рекомендации о необходимости введения однократной дозы дексаметазона во время операции. Было продемонстрировано уменьшение боли в среднем на 1 балл по 10-балльной визуально-аналоговой шкале в первые 24 часа, этот вывод был подтвержден в последующем систематическом обзоре D.L. Steward и соавт. [26] для Кокрановской библиотеки. Положительные клинические результаты применения внутривенного введения дексаметазона в сочетании с усилиями по отказу от применения опиоидных анальгетиков повысили интерес к потенциальной роли пероральных стероидов в послеоперационном периоде. А. J. Redmann и соавт. в исследовании [27] изучали эффект добавления дексаметазона (0.5 мг/кг, максимальная доза 20 мг, раз в два дня, суммарно три дозы) к схеме планового приема ацетаминофена и ибупрофена с целью послеоперационного обезболивания у пациентов в возрасте шести лет и старше. Обнаружено значительное снижение количества неотложных обращений по поводу болевого синдрома и снижение частоты кровотечений, а также отсутствие случаев осложнений, связанных со стероидами.

Руководство по уходу

Безопасность и эффективность любого лекарства зависят от правильного его применения. Несколько научных клинических исследований продемонстрировали широкие различия в оценке и точности восприятия лицами, осуществляющими уход (родителями), степени выраженности боли у пациентов после операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей и соответствующую тенденцию к значительному уменьшению дозы анальгетиков. Поэтому в клинических рекомендациях многих стран мира настоятельно предписано врачам-клиницистам подробно объяснять родителям важность обезболивания в первые дни после операций. Также в связи с растущей тенденцией к применению стратегий периоперационного обезболивания с использованием нескольких лекарственных препаратов лица, осуществляющие уход, могут легко запутаться. Поэтому подробно расписанный график приема неопиоидных анальгетиков вместе с четкими инструкциями может существенно облегчить жизнь родителям или лицам, осуществляющим уход [4].

Другие лекарства и альтернативы

α -2-адреномиметики

Клонидин в некоторых странах Европы применяется в качестве первой линии анальгетической схемы послеоперационного обезболивания для пациентов, не получающих адекватных дозировок ибупрофена и/или ацетаминофена, также предпочтительнее использование опиоидов из-за значительно меньшего риска угнетения дыхания или нарушения работы ЖКТ. Клонидин и совсем недавно дексмететомидин (Дексдор) изучали в периоперационном периоде для обезболивания. Было проанализировано девять исследований с использованием агонистов α -2-адренорецепторов, в общей сложности у 771 пациента. Данные исследования основывались главным образом на результатах после других хирургических вмешательств. Только два исследования были посвящены операциям на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей, и они не показали какого-либо дополнительного обезболивающего эффекта клонидина при использовании поверх адекватной схемы обезболивания, к тому же было обнаружено, что

клонидин, введенный перед операцией, продлевал выход из анестезии дозозависимым образом, при этом самая высокая доза (4 мкг/ч) увеличивала пробуждение почти на час. Из восьми исследований, посвященных внутривенному введению дексмететомидина у детей, в четырех был задокументирован анальгетический эффект по сравнению с плацебо или пропифоллом, но только в течение 30 минут после операции, в то время как два исследования не продемонстрировали каких-либо преимуществ в отношении оценки боли по сравнению с плацебо. В одном исследовании сравнивали дексмететомидин с морфином, в результате показан меньший анальгетический эффект, но зато меньшее угнетение дыхания, а еще в одном исследовании сравнивали с фентанилом, где показано улучшение обезболивания дексмететомидином. Ни в одном из этих исследований не оценивали пользу от добавления дексмететомидина поверх базовой схемы анальгетической терапии. При этом дексмететомидин ассоциировался с меньшим возбуждением после анестезии на основе севофлурана в двух исследованиях. Таким образом, применение дексмететомидина при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей продемонстрировало более благоприятный эффект по сравнению с плацебо или опиоидами с точки зрения послеоперационного обезболивания, без каких-либо задержек при переводе из палаты пробуждения в профильное отделение и при выписке из стационара [4, 28].

В России с учетом того, что данные по безопасности применения дексмететомидина у детей (от новорожденных до 17 лет) ограничены, его применение противопоказано до 18 лет [15, 19].

Габапентиноиды

Габапентин в ряде случаев продемонстрировал хороший потенциал в качестве дополнительного средства для периоперационного обезболивания и был ограниченно изучен при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей. Были включены четыре исследования по оценке перорального приема габапентина (в том числе с участием детей) и прегабалина у взрослых. Все исследования показали хороший обезболивающий эффект габапентиноидов по сравнению с плацебо или при введении парацетамола. Ни в одном из исследований не было проведено сравнение с комбинированной базовой схемой обезболивания. В трех исследованиях сообщалось о побочных эффектах габапентиноидов. Например, O. Mathiesen и соавт. сообщили о сильном головокружении при приеме прегабалина в дозе 300 мг. При этом нельзя сделать четких выводов об уровне дозирования или о том, следует ли повторять данную предоперационную дозу. Данные метаанализов сообщают, что для здорового взрослого человека требуется не менее 600 мг габапентина или 150 мг прегабалина [4, 29]. Последующее рандомизированное исследование взрослых пациентов показало, что у получавших габапентин были более высокие показатели боли, что приводило к более частому использованию анальгетиков [30].

В России габапентин у детей используется как дополнительное средство при лечении парциальных судорог в возрасте от трех лет и старше (безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее трех лет не установлены), а при лечении боли противопоказан до 18 лет [15, 19].

Кетамин

Кетамин изучали в 33 исследованиях (32 с педиатрическими пациентами и одно со смешанной популяцией), вклю-

чающих 2546 пациентов. Таким образом, рекомендации по использованию кетамина при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце могут быть актуальны только для детей. В тринадцати исследованиях изучали внутривенное введение кетамина после операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей. В десяти исследованиях сравнивали внутривенное введение кетамина с плацебо; в девяти из них продемонстрировано снижение показателей интенсивности боли, в пяти из которых – снижение потребления морфина, а в одном – не выявлено значимых эффектов. В одном исследовании внутривенное введение кетамина способствовало улучшению обезболивающего эффекта по сравнению с парацетамолом. Во всех других исследованиях, где сравнивали внутривенный кетамин с плацебо, базовую анальгезию не использовали или не упоминали. В одном исследовании показано значительно лучшее обезболивание при применении совместно кетамина с дексаметазоном внутривенно по сравнению с плацебо или обоими препаратами по отдельности. В другом исследовании показано более существенное облегчение боли при внутривенном введении кетамина до операции по сравнению с послеоперационным. При сравнении внутривенного введения кетамина и опиоидов в одном исследовании было отмечено значительное улучшение показателей боли, снижение потребления опиоидов в другом исследовании и отсутствие различий в двух исследованиях. Наконец, в одном исследовании сравнивали внутривенное введение кетамина плюс мидазолам с монотерапией мидазоламом, при этом наблюдался только временный эффект после операции. В целом данные исследования с внутривенным введением кетамина продемонстрировали обезболивающее действие однократного болюсного внутривенного введения кетамина, но почти все исследования проводили без исходного обезболивания. Кроме того, в четырех исследованиях у пациентов наблюдалось больше побочных эффектов, преимущественно седативных, при приеме кетамина [4, 31].

Мед

Применение меда в педиатрии в Российской Федерации в качестве вспомогательного средства в послеоперационном периоде при лор-операциях практически не используется, а в зарубежных рекомендациях он активно применяется как адъювант в аспекте периоперационного обезболивания. Эффективность употребления меда после операций в качестве вспомогательного средства была проверена в семи исследованиях, включавших в общей сложности 547 пациентов. Только одно исследование включало исключительно взрослых, два исследования включали смешанную популяцию, и в четыре других исследования были включены только дети. В трех исследованиях сообщалось об уменьшении показателей боли и послеоперационного потребления анальгетиков, когда мед вводили в дополнение к базовому обезболивающему режиму, содержащему либо парацетамол, либо ибупрофен, без побочных эффектов. Обезболивающий эффект был незначительным, а размер выборки в большинстве исследований был небольшим (от 42 до 111 пациентов), что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований. В двух метаанализах сообщалось о снижении боли и потребности в анальгетиках. Дополнительным положительным результатом в этих метаанализах было ускорение заживления ран благодаря антибактериальному эффекту меда. Необходимо также отметить неоднородность биологической эффективности разных сортов меда, что вызывает множество вопросов по его применению [4, 32].

Общие рекомендации по периоперационному обезболиванию при хирургических вмешательствах на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей с указанием уровня убедительности рекомендаций

Предоперационное и интраоперационное применение
Парацетамол (уровень В)
НПВП (ибупрофен) (уровень А)
Метамизол натрия (уровень В)
Дексаметазон внутривенно (уровень А)
Предоперационные габапентиноиды или интраоперационный кетамин (для детей) или интраоперационный дексмететомидин могут быть рассмотрены, когда основной режим обезбоживания противопоказан
Адьювант: иглорефлексотерапия (уровень В)
Послеоперационный период
Парацетамол (уровень В)
Метамизол натрия (уровень В)
НПВП (ибупрофен) (уровень А)
Опиоиды для неотложной помощи (уровень В)
Адьюванты
Иглорефлексотерапия (уровень В)
Мед (уровень В)
Мороженое (уровень В)

Иглорефлексотерапия

Были включены один метаанализ и семь исследований с участием 522 пациентов. Большинство сообщили об уменьшении боли и потребности в анальгетиках при использовании иглорефлексотерапии. В четырех исследованиях иглорефлексотерапию сравнивали с симуляцией, а в двух – с обычным лечением анальгетиками [4, 33]. Осложнений не описано.

Мороженое

Были включены четыре исследования (289 пациентов), в которых изучали обезболивающий эффект мороженого при болевом синдроме. Два исследования показали временный эффект применения мороженого, в то время как еще в двух исследованиях сообщалось об уменьшении боли при сравнении послеоперационного приема мороженого с ацетаминофеном. Осложнений не описано [34].

Таким образом, благодаря данному обзору была определена эффективная стратегия для оптимального обезбоживания при операциях на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей (табл. 1). Эти рекомендации определяются балансом доказательной анальгетической эффективности и потенциальных рисков применения анальгетиков с указанием уровня убедительности рекомендаций (УУР) [4].

Выводы

1. Адекватное и эффективное периоперационное обезбоживание при хирургических вмешательствах на лимфоэпителиальном глоточном кольце у детей не всегда удается обеспечить. При этом для адекватного обезбоживания требуется комбинация нескольких лекарственных препаратов и, несмотря на большой арсенал анальгетиков, до сих пор продолжается поиск оптимальной и эффективной стратегии периоперационного обезбоживания.

2. Базовый режим периоперационного обезбоживания должен включать парацетамол или метамизол натрия и НПВП (ибупрофен), вводимые до операции, во время операции и продолжающиеся после операции (стратегия превентивной (упреждающей) анальгезии). Однократная доза дексаметазона интраоперационно рекомендуется из-за его обезболивающего и противорвотного действия, тогда

как опиоидные анальгетики следует использовать только в качестве альтернативы в послеоперационном периоде при неэффективности проводимой анальгетической терапии.

3. Рекомендуется применение адьювантов (мороженое, иглорефлексотерапия, мед) у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Агафонов В.Н. и др. Совершенствование анестезиологического пособия при аденотонзиллэктомии у детей // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 4. – С. 65–69. [Agafonov V.N. et al. Improvement of the anesthetic support in adenotonsillectomy in children // Kremlin Medicine Journal. – 2022. – № 4. – P. 65–69. In Russian].
2. Jensen D.R. Pharmacologic management of post-tonsillectomy pain in children // World J Otorhinolaryngol Neck Surg. – 2021. – V. 7. – № 3. – P. 186–193.
3. Mitchell R.B. et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children (update) // World J Otorhinolaryngol Neck Surg. – 2019. – V. 160. – P. S1–S42.
4. Aldamluji N. et al. PROSPECT guideline for tonsillectomy: systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // Anaesthesia. – 2021. – V. 76. – № 7. – P. 947–961.
5. Власова Г.В. и др. Послеоперационный болевой синдром в детской оториноларингологии // Folia ORL et PR. – 2021. – T. 27. – № 1. – С. 61–71. [Vlasova G.V. et al. Postoperative pain syndrome in pediatric otorhinolaryngology // Folia ORL et PR. – 2021. – V. 27. – № 1. – P. 61–71. In Russian].
6. Moir M.S. et al. Acetaminophen versus acetaminophen with codeine after pediatric tonsillectomy // Laryngoscope. – 2000. – V. 110. – № 11. – P. 1824–1827.
7. Kohler J.E. et al. Continued prescribing of periprocedural codeine and tramadol to children after a black box warning // J Surg Res. – 2020. – V. 256. – P. 131–135.
8. Smith H.S. Opioid metabolism // Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2009. – V. 84. – № 7. – P. 613–624.

9. Савва Н.Н. Использование морфина в паллиативной практике детского обезбоживания // *Онкопедиатрия*. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 39–46. [Savva N.N. Morphine in children's palliative care // *Onkopediatria*. – 2015. – V. 2. – № 1. – P. 39–46. In Russian].
10. Oremule B. et al. Oral morphine for pain management in paediatric patients after tonsillectomy and adenotonsillectomy // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2015. – V. 79. – № 12. – P. 2166–2169.
11. Persino P.R. et al. Pain control following tonsillectomy in children: a survey of patients // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2017. – V. 103. – P. 76–79.
12. Киреев С.С. и др. Методика послеоперационной аналгезии у детей // *Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19*. – 2020. – С. 20–24. [Kireev S.S. Methods of postoperative analgesia in children // *Topical clinical studies in the new conditions of the COVID-19 pandemic*. – 2020. – P. 20–24. In Russian].
13. Климов Л.Я. и др. Фульминантная печеночная недостаточность на фоне приема ацетаминофена. Обзор литературы и демонстрация клинического случая // *Медицинский совет*. – 2018. – № 11. – С. 76–83. [Klimov L.Ya. et al. Fulminant liver failure with acetaminophen. Literature review and demonstration of a clinical case // *Medical Council*. – 2018. – № 11. – P. 76–83. In Russian].
14. Chisholm A.G. et al. Does intravenous acetaminophen reduce perioperative opioid use in pediatric tonsillectomy? // *Am J Otolaryngol*. – 2019. – V. 40. – № 6. – P. 102–294.
15. Ульрих Г.Э. и др. Послеоперационное обезбоживание у детей. Какие стандарты нам использовать? // *Региональная анестезия и лечение острой боли*. – 2015. – Т. 9. – № 2. – С. 40–45. [Ulrich G.E. et al. Postoperative anesthesia in children. What standards should we use? // *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. – 2015. – V. 9. – № 2. – P. 40–45. In Russian].
16. Mudd P.A. et al. Association between ibuprofen use and severity of surgically managed posttonsillectomy hemorrhage // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2017. – V. 143. – № 7. – P. 712–717.
17. Diercks G.R. et al. Comparison of ibuprofen vs acetaminophen and severe bleeding risk after pediatric tonsillectomy: a noninferiority randomized clinical trial // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2019. – V. 145. – № 6. – P. 494–500.
18. Pickering A.E. et al. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children // *Br J Anaesth*. – 2002. – V. 88. – № 1. – P. 72–77.
19. Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи: методические рекомендации. – М.: Минздрав РФ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи. – 2016. [Abuzarova G.R. Pain relief for adults and children in the provision of medical care: guidelines. – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, Pirogov Russian National Research Medical University, Association of Professional Members of Hospice Care. – 2016. In Russian].
20. Ушкалова Е.А. и др. Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 396–410. [Ushkalova E.A. et al. Sodium metamizole: regulatory status around the world, safety problems and medication errors // *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. – 2022. – V. 10. – № 4. – P. 396–410. In Russian].
21. Tolska H.K. et al. Topical ropivacaine in prevention of post-tonsillectomy pain in adults // *Anesth Analg*. – 2017. – V. 124. – № 5. – P. 1459–1466.
22. Junaid M. et al. Intraoperative use of analgesics in tonsillar fossa and postoperative evaluation with visual analogue scale scores—a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial // *Int Arch Otorhinolaryngol*. – 2020. – V. 24. – P. e62–e67.
23. Bean-Lijewski J.D. Glossopharyngeal nerve block for pain relief after pediatric tonsillectomy: retrospective analysis and two cases of life-threatening upper airway obstruction from an interrupted trial // *Anesth Analg*. – 1997. – V. 84. – № 6. – P. 1232–1238.
24. Park H.P. et al. The effects of glossopharyngeal nerve block on postoperative pain relief after tonsillectomy: the importance of the extent of obtunded gag reflex as a clinical indicator // *Anesth Analg*. – 2007. – V. 105. – № 1. – P. 267–271.
25. Debasish G. et al. Glossopharyngeal nerve block with long acting local anaesthetic agent (bupivacaine) and its effect on early post-operative period in adult tonsillectomy: a prospective study // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2019. – V. 71. – P. 390–394.
26. Steward D.L. et al. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – № 8.
27. Redmann A.J. et al. The effect of postoperative steroids on post-tonsillectomy pain and need for postoperative physician contact // *Laryngoscope*. – 2018. – V. 128. – № 9. – P. 2187–2192.
28. Sharma K. et al. Effect of single-dose dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics and postoperative recovery during pediatric adenotonsillectomy // *Anesthes Essays Res*. – 2019. – V. 13. – № 1. – P. 63.
29. Mathiesen O. et al. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2011. – V. 55. – № 3. – P. 297–305.
30. Gettis M. et al. Gabapentin premedication to reduce postoperative pain for pediatric tonsillectomy/adenoidectomy: a pilot study // *J PeriAnesth Nurs*. – 2022. – V. 37. – № 5. – P. 626–631.
31. Javid M.J. et al. Evaluation of a low dose ketamine in post tonsillectomy pain relief: a randomized trial comparing intravenous and subcutaneous ketamine in pediatrics // *Anesthesiol Pain Med*. – 2012. – V. 2. – № 2. – P. 85.
32. Lal A. et al. Role of honey after tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Clin Otolaryngol*. – 2017. – V. 42. – № 3. – P. 651–660.
33. Cho H.K. et al. Can perioperative acupuncture reduce the pain and vomiting experienced after tonsillectomy? A meta-analysis // *Laryngoscope*. – 2016. – V. 126. – № 3. – P. 608–615.
34. Albeladi M.A. et al. The Effect of ice cream intake on pain relief for patients after tonsillectomy // *Cureus*. – 2020. – V. 12. – № 7.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

И.Э. Мусаев^{1,2*}, Е.В. Гусакова^{1,3}, Т.И. Грушина⁴, Г.А. Ткаченко^{1,5}, Е.В. Филатова¹

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

² ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, Москва

³ Филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД», Москва

⁴ ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ, Москва

⁵ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

CONSERVATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

I.E. Musaev^{1,2*}, E.V. Gusakova^{1,3}, T.I. Grushina⁴, G.A. Tkachenko^{1,5}, E.V. Filatova¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Physical Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Hadassah Medical Ltd, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Moscow, Russian Federation

⁵ Central Clinical Hospital with Outpatient Unit, Moscow, Russian Federation

*E-mail: tgmi97@yandex.ru

Аннотация

Цель – провести аналитический обзор литературных данных по консервативным методам лечения эректильной дисфункции (ЭД) у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. **Материалы и методы.** В обзор включены данные из электронных баз Scopus, Web of Science, MedLine, Wiley, World Health Organization, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, disserCat. **Результаты.** Представлены многочисленные методы и их сочетание: фармакотерапия, упражнения для укрепления мышц тазового дна, низкоинтенсивная локальная экстракорпоральная ударно-волновая терапия, транскраниальная электростимуляция, ГБО. **Заключение.** В результате проведенного обзора выявлено, что на сегодняшний день не существует единых подходов к формированию программы реабилитации больных раком предстательной железы с ЭД. Физические методы восстановления широко используются, но не представляется возможным сделать вывод о наиболее эффективном методе лечения из-за большой неоднородности протоколов исследований.

Ключевые слова: физиотерапия, рак предстательной железы, эректильная дисфункция, реабилитация.

Abstract

Purpose. To make an analytical literature review on the conservative treatment of erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. **Materials and methods.** The review included data from electronic databases: Scopus, Web of Science, MedLine, Wiley, World Health Organization, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, disserCat. **Results.** The material discusses numerous techniques and their combinations: pharmacotherapy, exercises for strengthening pelvic bottom muscles, low-intensity local extracorporeal shock wave therapy, transcranial electrical stimulation, hyperbaric oxygenation. **Conclusion.** The review has demonstrated that for today, there are no unified approaches to the formation of the rehabilitation program for patients with prostate cancer and erectile dysfunction. Physical rehabilitation techniques are widely used, but one cannot draw a definite conclusion on the most effective one because of a large heterogeneity in study protocols.

Key words: apparatus therapy, prostate cancer, erectile dysfunction, rehabilitation.

Ссылка для цитирования: Мусаев И.Э., Гусакова Е.В., Грушина Т.И., Ткаченко Г.А., Филатова Е.В. Консервативные методы реабилитации больных с эректильной дисфункцией после радикальной простатэктомии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 92–95.

Эректильная дисфункция (ЭД) – это неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта, продолжающаяся более трех месяцев [1]. ЭД, наряду с другими урологическими осложнениями, возникает у больных раком предстательной железы (РПЖ) после проведенной радикальной простатэктомии (РПЭ)

независимо от модификации оперативного вмешательства [2, 3]. Частота ЭД может достигать 80–96%, а время восстановления эрекции – нескольких лет [4–6]. Ситуацию усугубляет и тот факт, что нарушения в сексуальной сфере могут наступать у мужчин еще на этапе начала обследования по поводу РПЖ [7, 8]. Авторы связывают это с пережи-

ваниями по поводу диагноза и развитием депрессивного расстройства.

Таким образом, развитие ЭД у больных РПЖ обусловлено как органическими, так и психогенными факторами, что диктует необходимость комплексного подхода к восстановлению эректильной функции (ЭФ). Помимо этого, больным с ЭД, по мнению K. Hatzimouratidis и соавт. (2016), следует последовательно увеличивать степень агрессивности терапии, начиная с консервативных методов [9].

Проведен аналитический обзор литературных данных по консервативным методам лечения ЭД у больных РПЖ после РПЭ с использованием данных из электронных баз: Scopus, Web of Science, MedLine, Wiley, World Health Organization, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, disserCat.

По данным С. Liu и соавт. (2017), фармакотерапия, интракавернозные инъекции и вакуумные эректоры имеют клиническую, но недостаточную эффективность при реабилитации больных РПЖ с ЭД [10]. В литературе также имеются единичные исследования об успешном использовании при ЭД аутологичной трансплантации стволовых клеток, генной терапии, введении обогащенной тромбоцитами плазмы крови и др. [11, 12]. Эти методы лечения, хотя и многообещающие, но все еще не имеют убедительной доказательной базы.

подавляющее большинство авторов исследовали возможности физических методов реабилитации больных РПЖ, страдающих ЭД. Авторы оценивали изменения среднего показателя международного индекса ЭФ (IIEF) по сравнению с исходным уровнем в зависимости от различных методов лечения. Ведущая роль отводилась лечебной гимнастике как в виде общеразвивающих аэробных упражнений средней и высокой интенсивности [13], так и специфических упражнений для тренировки мышц тазового дна (УМТД). В метаанализах R. Fernández и соавт. (2015), S. Goonewardene и соавт. (2018) и работах A. Sayilan и соавт. (2018), С.А. Мянник (2016) и соавт. была оценена эффективность УМТД [14–17]. Их результаты были основаны на ограниченных данных, имеющих существенные различия в протоколах исследований. В работе С.С. Иванова и соавт. (2019) было показано, что полная нормализация ЭФ отмечалась у 67% и частичное улучшение – у 17% больных [18]. В то же время были опубликованы исследования, противоречащие этим результатам: R. V. Karlsen и соавт. (2021) не обнаружили никакого эффекта от использования УМТД на восстановление ЭФ [19]. Увеличение интенсивности УМТД, по данным J.E. Milios и соавт. (2020), не привело к статистически значимым различиям в восстановлении ЭФ по сравнению с общепринятой методикой через две, шесть и 12 недель реабилитации [20]. Другой подход к ускорению регресса ЭД – это применение при УМТД метода электромиографической биологической обратной связи. Однако, по данным GHS de Lira и соавт. (2019), такая комбинированная терапия не привела к значительному улучшению ЭФ через три месяца после РПЭ [21].

Гипербарическую оксигенацию (ГБО) для восстановления ЭФ после РПЭ применяли некоторые исследователи – K.A. Chiles и соавт. (2018) и R. Veliev и соавт. (2021). В первом исследовании, в которое вошли 40 больных, получивших ГБО, и 43 больных контрольной группы, через 1.5 года наблюдения между группами не было получено статистически значимых различий [22]. Во втором исследовании, напротив, через год после РПЭ полное восстановление ЭФ в группе ГБО наблюдалось в 28 случаях в сравнении с 19 в контрольной группе (76.5% в сравнении с 47.6%, $p = 0.001$) [23].

M. Fode и соавт. (2014) провели исследование по изучению влияния вибрационной стимуляции полового члена на сохранение и восстановление ЭФ и удержания мочи в сочетании с нервосберегающей РПЭ. В данном рандомизированном проспективном исследовании приняли участие 30 больных РПЖ с ЭД, которые получили вибрационную стимуляцию, и 38 больных контрольной группы. Через три, шесть или 12 месяцев между группами не было выявлено существенных различий [24].

В последнее время большое внимание исследователи уделяют низкоинтенсивной локальной экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ). В проведенном аналитическом обзоре Т.И. Грушиной и соавт. (2022) показана эффективность метода в реабилитации ряда онкологических больных, в том числе и после РПЭ [25]. М.С. Sighinolfi и соавт. (2022) в систематическом обзоре выявили статистически значимое улучшение ЭФ при использовании ЭУВТ в сочетании с лекарственной терапией [26]. Некоторые авторы, в том числе Н. Porst и соавт. (2021) [27], обращают внимание на то, что, несмотря на эффективность метода, пока не существует стандартизированного протокола проведения ЭУВТ при ЭД после РПЭ, а результаты опубликованных исследований крайне неоднородны.

В доступной литературе не было обнаружено ни одного исследования, посвященного использованию у больных после РПЭ с ЭД искусственных магнитных полей.

Немаловажную роль в развитии ЭД играют, как указывалось выше, психогенные факторы. Постановка диагноза, ассоциируемого с тяжелым, длительным лечением и осложнениями, несомненно, вызывает дистресс, что отрицательно влияет на либидо у мужчины [28]. По данным R.S. Pomre и соавт. (2018), у больных с высоким уровнем тревоги или депрессии в предоперационном периоде чаще развиваются осложнения после операции, в том числе и ЭД [29].

По данным S. Occhipinti и соавт. (2019), даже через 24 месяца после РПЭ у 21% больных отмечается наличие высокого психологического стресса [30]. Стресс, тревога, депрессия негативно влияют на половое влечение, а страх неудачного полового акта приводит к избеганию сексуальных контактов. У больного появляются беспокойство и неуверенность, связанные с сексом, он испытывает страх неудачного полового акта, что отрицательно действует на ЭФ [31]. В свою очередь, как считают М.А. Ноут и соавт. (2015), снижение ЭФ приводит к депрессивным симптомам [32]. Таким образом, получается замкнутый круг, требующий вмешательства и коррекции психоэмоционального состояния больных. В связи с этим интерес представляет исследование А.Г. Пенжоян и соавт. (2022), в котором авторы доказали положительное влияние транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость 100 больных РПЖ в возрасте от 45 до 66 лет с ЭД [33]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня гормонов стресса, тревожности, что может способствовать возобновлению ЭФ [33]. Это положение подтверждено М.С. Троицким и соавт. (2018) в обзоре литературы, посвященном влиянию транскраниальной электростимуляции на снижение тревоги. Авторы отмечают, что активация эндорфинных и серотониновых механизмов мозга является высокоэффективным безлекарственным антистрессорным воздействием, нормализующим психофизиологический статус больного [34].

В исследовании А.Г. Пойдашевой и соавт. (2020) приведены данные об эффективности транскраниальной электростимуляции в лечении депрессии [35]. По данным Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association) [36] и Всемирной федерации общества биологической психиатрии World Federation of Societies for Biological Psychiatry [37], транскраниальная электростимуляция признана эффективным

методом лечения депрессии с уровнем В доказательности эффекта в терапии нерезистентной депрессии [37].

Важную роль в реабилитации больных РПЖ с ЭД играет психотерапия. В систематическом обзоре L. Vartolomei и соавт. (2018) показано, что психологическое вмешательство с использованием когнитивно-поведенческой психотерапии может значительно улучшить психологическое самочувствие больных РПЖ [38]. Особенно эффективна семейная психотерапия, которая оказалась полезной и для больного, и для его партнера.

С учетом недостаточной эффективности изолированного применения указанных выше консервативных методов реабилитации больных с ЭД исследователи проводили комплексные программы. D. Feng и соавт. (2022) в метаанализе 24 исследований указывают, что терапия с включением экстракорпоральной ударно-волновой терапии, электростимуляции мышц промежности, УМТД, психологической коррекции эффективнее, чем монотерапия [39]. I. Muckoniatis и соавт. (2021) приводят следующие цифры метаанализа 44 исследований с участием 3853 мужчин (средний возраст – 55,8 года). Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией была связана со средним улучшением показателя ПЕФ на 1,76 балла (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,27–2,24, I² = 77%; 95% ДИ 0,56–4,08). Ежедневное добавление тадалафила, низкоинтенсивной ударно-волновой терапии, вакуумного эректильного устройства, фолиевой кислоты, метформина гидрохлорида или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента было связано со значительным улучшением показателей ПЕФ, но каждый показатель был основан только на одном исследовании. В частности, разница в баллах ПЕФ составила 1,70 (95% ДИ 0,79–2,61) при добавлении ежедневного приема тадалафила; 3,50 (95% ДИ 0,22–6,78) – низкоинтенсивной ударно-волновой терапии; 8,40 (95% ДИ 4,90–11,90) – вакуумного эректильного устройства; 3,46 (95% ДИ 2,16–4,76) – фолиевой кислоты; 4,90 (95% ДИ 2,82–6,98) – метформина гидрохлорида и 2,07 (95% ДИ 1,37–2,77) – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента [40].

Заключение

На сегодняшний день не существует единого подхода к формированию программы реабилитации больных РПЖ с ЭД. Физические методы восстановления широко используются, но не представляется возможным сделать вывод о наиболее эффективном методе лечения. С учетом неуклонного роста с каждым годом количества молодых больных РПЖ крайне актуальным является поиск и разработка способов восстановления ЭД, поскольку сексуальные отношения для этой категории больных имеют немаловажное значение и развитие ЭД отрицательно влияет на качество их жизни.

Литература

1. Эректильная дисфункция. Рубрикатор клинических рекомендаций. – 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/15_2?ysclid=llkqw0av2s146489798.
2. Рамазанов К.К. и др. Сравнительный анализ 10-летних онкологических результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилоной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова // Онкоурология. – 2023. – Т. 19. – № 1. – С. 61–70. [Ramazanov K.K. et al. Comparative analysis of 10-year oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry // Cancer

- Urology. – 2023. – V. 19. – № 1. – P. 61–70. In Russian]. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70.
3. Pak S. et al. Changes in health-related quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer: A longitudinal cohort study in Korea // *Investig Clin Urol.* – 2018. – V. 59. – № 5. – P. 313–320. DOI: 10.4111/icu.2018.59.5.313.
4. Ficarra V. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy // *Eur Urol.* – 2012. – V. 62. – № 3. – P. 418–430. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.046.
5. Карнаух П.А. и др. Профилактика и лечение эректильной дисфункции у пациентов после радикальной нервносберегающей простатэктомии // *Вестник урологии.* – 2015. – № 4. – С. 50–64. [Karnaukh P.A. et al. Prevention and treatment of erectile dysfunction in patients after radical nervesparing prostatectomy // *Urology Herald.* – 2015. – № 4. – P. 50–64. In Russian]. DOI: 10.21886/2308-6424-2015-0-4-50-64.
6. Cao L. et al. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes. A Systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2019. – V. 98. – № 22. – P. 15770. DOI: 10.1097/MD.00000000000015770.
7. Ефремов Е.А. Эректильная функция у больных раком предстательной железы // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2011. – № 2–3. – С. 88–90. [Efremov E.A. Erectile function in patients with prostate cancer // *Experimental and clinical urology.* – 2011. – № 2–3. – P. 88–90. In Russian].
8. Goldstein I. Impotence // *J. Urol.* – 1994. – V. 151. – № 6. – P. 1533–1534.
9. Hatzimouratidis K. et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015) // *J. Sex. Med.* – 2016 – V. 13. – № 4. – P. 465–488.
10. Liu C. et al. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy: a meta-analysis // *J. Sex. Med.* – 2017. – V. 14. – № 12. – P. 1496–1503. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.09.020.
11. Adamowicz J. et al. Tissue engineering and its potential to reduce prostate cancer treatment sequelae-narrative review // *Front Surg.* – 2021. – V. 8. – P. 644057. DOI: 10.3389/fsurg.2021.644057.
12. Chung E. Regenerative technology to restore and preserve erectile function in men following prostate cancer treatment: evidence for penile rehabilitation in the context of prostate cancer survivorship // *Ther Adv Urol.* – 2021. – V. 13. – P. 17562872211026421. DOI: 10.1177/17562872211026421.
13. Chung E. et al. Impact of physical exercise program interventions on erectile function and cardiovascular health in males with prostate cancer // *World J Mens Health.* – 2022. – V. 40. – № 3. – P. 361–367. DOI: 10.5534/wjmh.210032.
14. Fernández R.A. et al. Improvement of continence rate with pelvic floor muscle training post-prostatectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Urol Int.* – 2015. – V. 94. – № 2. – P. 125–132. DOI: 10.1159/000368618.
15. Goonewardene S.S. et al. A systematic review of PFE pre-prostatectomy // *J Robot Surg.* – 2018. – V. 12. – № 3. – P. 397–400. DOI: 10.1007/s11701-018-0803-8.
16. Sayilan A.A. et al. The effect of pelvic floor muscle training on incontinence problems after radical prostatectomy // *Am J Mens Health.* – 2018. – V. 12. – № 4. – P. 1007–1015. DOI: 10.1177/1557988318757242.
17. Мянник С.А. Восстановление эректильной функции в программе реабилитации после операций на

- предстательной железе: автореф. ...канд. мед. наук. – М. – 2016. – 24 с. [Myannik S.A. Recovery of erectile function in the rehabilitation program after prostate surgery: abstract of PhD Sciences. – Moscow. – 2016. – 24 p. In Russian].
18. Иванов С.С. и др. Оценка эффективности тренировок мышц промежности в восстановлении эректильной функции // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 80–85. [Ivanov S.S. et al. The evaluation of effectiveness of perineal muscles training in restoring erectile function // *Exp Clin Urol*. – 2019. – № 4. – P. 80–85]. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-80-85.
 19. Karlsen R.V. et al. Couple counseling and pelvic floor muscle training for men operated for prostate cancer and for their female partners: results from the randomized procan trial // *Sex Med*. – 2021. – V. 9. – № 3. – P. 100350. DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100350.
 20. Milios J.E. et al. Pelvic floor muscle training and erectile dysfunction in radical prostatectomy: a randomized controlled trial investigating a non-invasive addition to penile rehabilitation // *Sex Med*. – 2020. – V. 8. – P. 414–421. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.03.005.
 21. De Lira G.H.S. et al. Effects of perioperative pelvic floor muscle training on early recovery of urinary continence and erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a randomized clinical trial // *Int Braz J Urol*. – 2019. – V. 45. – № 6. – P. 1196–1203. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0238.
 22. Chiles K.A. et al. A double-blind, randomized trial on the efficacy and safety of hyperbaric oxygenation therapy in the preservation of erectile function after radical prostatectomy // *J Urol*. – 2018. – V. 199. – P. 805–811. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.016.
 23. Veliev R. et al. PD20-12. Hyperbaric oxygenation therapy in sexual recovery after radical prostatectomy // *J Urol*. – 2021. – V. 206. – № 3S. – P. 371–372.
 24. Fode M. et al. Penile vibratory stimulation in the recovery of urinary continence and erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: a randomized, controlled trial // *BJU Int*. – 2014. – V. 114. – № 1. – P. 111–117. DOI: 10.1111/bju.12501.
 25. Грушина Т.И. и др. Ударно-волновая терапия в онкологии: in vitro, in vivo, реабилитация // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 3. – С. 58–65. [Grushina T.I. et al. Shock wave therapy in oncology: in vitro, in vivo, rehabilitation // *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. – 2022. – V. 99. – № 3. – P. 58–65. In Russian]. DOI: 10.17116/kurort20229903158.
 26. Sighinolfi M.C. et al. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the management of postprostatectomy erectile dysfunction: a systematic review of the literature // *Eur Urol Open Sci*. – 2022. – V. 43. – P. 45–53. DOI: 10.1016/j.euros.2022.07.003.
 27. Porst H. Review of the current status of low intensity extracorporeal shockwave therapy (Li-ESWT) in erectile dysfunction (ED), peyronie's disease (PD), and sexual rehabilitation after radical prostatectomy with special focus on technical aspects of the different marketed ESWT devices including personal experiences in 350 patients // *Sex Med Rev*. – 2021. – V. 9. – № 1. – P. 93–122. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.01.006.
 28. Sarchi L. et al. Psychological distress among patients awaiting histopathologic results after prostate biopsy: An unaddressed concern // *Urol J*. – 2022. – V. 89. – № 3. – P. 382–387 DOI: 10.1177/039156032111049889.
 29. Pompe R.S. et al. The impact of anxiety and depression on surgical and functional outcomes in patients who underwent radical prostatectomy // *Eur Urol Focus*. – 2018. – V. 6 – № 6. – P. 1199–1204. DOI: 10.1016/j.euf.2018.12.008.
 30. Occhipinti S. et al. A prospective study of psychological distress after prostate cancer surgery // *Psychooncology*. – 2019. – V. 28. – № 12. – P. 2389–2395. DOI: 10.1002/pon.5263.
 31. Nelson C.J. et al. Back to baseline: erectile function recovery after radical prostatectomy from the patients' perspective // *J Sex Med*. – 2013. – V. 10. – № 6. – P. 1636–1643. DOI: 10.1111/jsm.12135.
 32. Hoyt M.A., Carpenter K.M. Sexual self-schema and depressive symptoms after prostate cancer // *Psychooncology*. – 2015. – V. 24. – № 4. – P. 395–401. DOI: 10.1002/pon.3601.
 33. Пенжоян А.Г. и др. Повышение стрессоустойчивости транскраниальной электростимуляцией у пациентов после различных методов лечения злокачественных новообразований предстательной железы // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 1. – С. 75–86. [Penzhoyan A.G. et al. Increasing stress resistance by transcranial electrical stimulation in patients after prostate cancer surgery // *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. – 2022. – № 1. – P. 75–86. In Russian]. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-75-86.
 34. Троицкий М.С. и др. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств. Обзор литературы // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 61–70. [Troitsky M.S. et al. Possibilities of non-medicine and medicinal therapies of alert disorders (literature review) // *J New Med Technol*. – 2018. – V. 25. – No. 1. – P. 61–70. In Russian]. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15995.
 35. Пойдашева А.Г. и др. Возможности применения транскраниальной электрической стимуляции постоянным током у пациентов с депрессией // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 44–56. [Poydasheva A.G. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: a review // *Modern therapy of mental disorders*. – 2020. – № 3. – P. 44–56. In Russian]. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.75.89.006.
 36. Gelenberg A.J. et al. Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Washington, DC: APP. – 2010.
 37. George M.S. et al. Brain stimulation treatments for depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2014. – V. 15. – P. 167–168.
 38. Vartolomei L. et al. Psychotherapeutic interventions targeting prostate cancer patients: a systematic review of the literature // *Urol Oncol*. – 2018. – V. 1. – № 4. – P. 283–291. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.011.
 39. Feng D. et al. Current management strategy of treating patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis // *Int J Impot Res*. – 2022. – V. 34. – № 1. – P. 18–36. DOI: 10.1038/s41443-020-00364-w.
 40. Mykoniatis I. et al. Assessment of combination therapies vs monotherapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *JAMA network open*. – 2021. – V. 4. – № 2. – P. e2036337. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36337.

ГЕНДЕРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Н.Н. Петрова*, В.М. Манюшина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

GENDER CHARACTERISTICS OF NEGATIVE SYMPTOMS AND FUNCTIONAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

N.N. Petrova*, V.M. Manyushina

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

* E-mail: petrova_nn@mail.ru

Аннотация

Приведен нарративный обзор литературы, осуществленный в системах PubMed и Google. Используются ключевые слова: шизофрения, функциональный исход, негативная симптоматика, гендер. Критерии включения: рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи. Критерии исключения: статьи низкого качества. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. В статье проанализированы представления о негативной симптоматике и исходах шизофрении, приведены гендерные различия негативной симптоматики и функционирования пациентов с шизофренией, сделан вывод о том, что учет гендерных особенностей заболевания будет способствовать оптимизации функционального исхода заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, функциональный исход, негативная симптоматика, гендерный фактор.

Abstract

A narrative literature review with search in PubMed and Google systems is presented. Key words for search were: schizophrenia, functional outcome, negative symptoms, gender. Inclusion criteria: randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles. Exclusion criteria: articles of poor quality. The terminology of the article corresponds to that used in the publications included in the review. The article analyzes ideas on negative symptoms and outcomes in schizophrenia. The authors discuss gender differences in negative symptoms and functioning of patients with schizophrenia. They also consider that gender characteristics may contribute to optimizing functional outcomes of the disease.

Key words: schizophrenia, functional outcome, negative symptoms, gender factor.

Ссылка для цитирования: Петрова Н.Н., Манюшина В.М. Гендерные характеристики негативной симптоматики и функционального исхода у пациентов с шизофренией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 96–100.

Введение

Среди многообразия различных форм психических расстройств шизофрения по праву занимает особое место, что связано не только с особенностями клинических проявлений, но и с большой частотой инвалидизации больных, значительными экономическими затратами на их лечение и реабилитацию. Все это обуславливает несомненную социальную значимость данного заболевания. Несмотря на прилагаемые усилия со стороны как медицинских работников и социальных служб, так и общественности в целом, вопросы, связанные с социально-трудовой реабилитацией (адаптацией) больных шизофренией, остаются одними из важнейших вопросов современной психиатрии [1].

Негативная симптоматика формируется еще в инициальном периоде шизофрении за несколько месяцев и даже лет до манифестации заболевания и первой госпитализации больного [2], наблюдается на всех стадиях заболевания и обусловлена как биологическими, так и психосоциальными факторами [3]. С ней связано ухудшение социального функционирования и качества жизни пациентов, в том числе с первым психотическим эпизодом [4]. Негативная

симптоматика представляет серьезную диагностическую и терапевтическую проблему [5].

В настоящее время достигнут консенсус о включении в понятие негативной симптоматики пяти составляющих: уплощенный аффект, обеднение речи (алогия), ослабление социальных контактов (асоциальность), ангедония и абулия [6]. Негативные симптомы разделяют на первичные и вторичные. Первичные негативные симптомы – проявления собственно шизофренического процесса, присутствующие длительно или постоянно. Они могут возникать еще до начала терапии, в раннем допсихотическом периоде, а с наступлением стабилизации состояния после манифестации психоза сохраняются и становятся составляющей ремиссии. Вторичная негативная симптоматика позиционируется как вторичный эффект заболевания; может быть следствием остаточных продуктивных симптомов, депрессии, побочных эффектов антипсихотиков (экстрапирамидные расстройства), госпитализма и нарушения социальных контактов. Характерны снижение скорости эмоциональных реакций, моторная заторможенность, замедленная речь, социальная отгороженность [6].

Влияние гендерного фактора на здоровье долгое время игнорировалось в медицине в целом [7], несмотря на то, что выявление гендерных особенностей психических расстройств является первым шагом на пути к прецизионной психиатрии [8]. В последние годы исследователи начали активно изучать различия между пациентами мужского и женского пола с диагнозом «шизофрения» в нескольких аспектах расстройства, включая эпидемиологические показатели, клиническую картину и течение болезни [9], биологические и психосоциальные характеристики [10]. Выявление этих различий и понимание лежащих в их основе механизмов могут способствовать прояснению патогенеза заболевания и реализации стратегий вмешательства с учетом гендерных особенностей [9].

Имеются данные о большей выраженности негативных симптомов у мужчин по сравнению с женщинами [11], причем как у пациентов с первым психотическим эпизодом [2], так и у пожилых пациентов с хронической шизофренией [13]. Ряд авторов расценивают большую выраженность негативной симптоматики у мужчин как следствие разного уровня преморбидного социального функционирования у мужчин и женщин [14].

Гендерные различия касаются отдельных проявлений негативной симптоматики. P.D. Harvey и соавт. показали, что алогия больше свойственна пациентам мужского пола [15]. G.P. Strauss и соавт. выявили, что ангедония является центральным негативным симптомом у мужчин, а притупленный аффект и социальная отгороженность преобладают у женщин [16]. Следует отметить, что сходные проявления могут по-разному интерпретироваться у пациентов мужского и женского пола. Например, изоляция, замкнутость и избегание контактов могут расцениваться как следствие депрессии у женщин и как первичная негативная симптоматика у мужчин [8].

Наличие гендерных различий негативной симптоматики шизофрении свидетельствует о необходимости разработки индивидуализированных подходов к психосоциальной реабилитации пациентов с учетом гендерных факторов [17–19]. Функциональный исход является одним из наиболее важных показателей оценки восстановления и реабилитации у пациентов с шизофренией и включает в себя производительность, профессиональные результаты, самостоятельную жизнь, социальное функционирование, а также качество жизни [20]. Гендерный фактор оказывает существенное влияние на исход и прогноз психических заболеваний [21], однако данные о гендерных различиях функционального исхода у пациентов с шизофренией противоречивы [22].

Концепция исхода шизофрении эволюционировала на протяжении многих лет. В XIX веке, когда люди с психозами проводили значительную часть жизни в психиатрической больнице, «хороший» исход означал адаптацию пациентов к правилам и распорядку дня учреждения. Терапевтическая цель для пациентов с шизофренией состояла в том, чтобы «достичь состояния спокойствия и иметь возможность заниматься трудовой деятельностью» [23]. Исход при шизофрении первоначально рассматривался как улучшение тяжести симптомов и уменьшение числа рецидивов, затем его определение переместилось на симптоматическую ремиссию, а совсем недавно – на хороший функциональный исход и выздоровление [24]. В настоящее время под благоприятным функциональным исходом понимают способность пациента функционировать в обществе в социальном и профессиональном плане [25], включая различные области функционирования в реальной жизни [9].

В современных исследованиях социальное функционирование и качество жизни наряду с клиническими данными

рассматриваются как дополнительные критерии, отражающие «нормальную» или отклоняющуюся от «нормы» жизнедеятельность, степень социализации пациентов с шизофренией [26]. Улучшение качества жизни предлагается принять как главную цель лечения шизофрении с учетом низкого уровня функционального восстановления у большинства пациентов [25].

Заметное влияние на функциональный исход оказывают сопутствующие заболевания [27], которые обуславливают 60% причин смертности у пациентов с шизофренией [11]. В исследованиях по изучению гендерных различий в отношении ожидаемой продолжительности жизни сообщалось либо о сокращении продолжительности жизни у пациентов обоих полов по сравнению с общей популяцией [28], либо об отсутствии различий в показателях смертности между пациентами с шизофренией и здоровыми людьми. Были выявлены гендерные различия в показателях смертности и продолжительности жизни больных [29]. Так, у мужчин обнаружена более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как у женщин – от рака [30]. Имеются данные о снижении смертности от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств на фоне длительной поддерживающей антипсихотической терапии шизофрении [31].

Более высокий уровень профессионального функционирования ассоциирован с наличием брака, независимым проживанием, а также меньшим количеством симптомов дезорганизации. В свою очередь, уровень социального функционирования ассоциирован с независимым проживанием и наличием социальной поддержки [32].

Были изучены гендерные различия функциональных исходов шизофрении по показателю занятости. В некоторых исследованиях сообщалось о более низком уровне занятости у пациентов мужского пола [53], однако этот вывод не был подтвержден в других исследованиях [34]. Такая неоднородность результатов может быть обусловлена, по крайней мере частично, большим влиянием социальных и культурных факторов на эту переменную [9].

Представляется важным установить, какие негативные симптомы наиболее сильно связаны с неблагоприятными функциональными исходами, поскольку это может определять выбор тактики лечения [20]. T. Gupta и соавт. выявили, что именно абulia является превалирующим негативным симптомом и в наибольшей степени определяет неблагоприятный функциональный исход шизофрении [35].

В рамках исследования гетерогенности негативных симптомов G.P. Strauss и соавт. было показано, что пациенты с доминирующими симптомами абулии/апатии имели более неблагоприятные функциональные исходы по сравнению с пациентами с уплощенным аффектом, что предполагает большую тяжесть заболевания в этих случаях [36]. Оказалось, что апатия и ангедония ассоциированы с неблагоприятным функциональным исходом заболевания в отличие от эмоционального уплощения и алогии [37]. Есть указание, что абulia и эмоциональное уплощение могут оказывать различное влияние на функциональный исход шизофрении [38].

Существенное влияние на функциональный исход оказывают преморбидные факторы. Более низкий уровень социального функционирования у мужчин в преморбиде был зарегистрирован в нескольких исследованиях, проведенных у пациентов с первым психотическим эпизодом [10, 39]. Последствия первого психоза носят более инвалидизирующий характер у пациентов мужского пола [40]. Имеются данные о том, что при

продолжительности заболевания менее пяти лет социальное функционирование женщин выше, чем у мужчин, а частота инвалидизации больше у пациентов мужского пола [41].

Считается, что женщины, больные шизофренией, как правило, имеют более благоприятный долгосрочный прогноз [42, 17]. Исследование с проспективным дизайном и пятилетним наблюдением, проведенное на большой выборке, показало более высокий уровень социального функционирования у пациенток с шизофренией [43]. Однако в то время как краткосрочные исследования свидетельствуют о лучшем по сравнению с мужчинами социальном функционировании женщин [44], долгосрочные исследования демонстрируют, что эти различия со временем исчезают [45]. Более высокий уровень преморбидного социального функционирования у женщин связывают с более поздним возрастом начала заболевания [32].

Гендерные различия в функциональном исходе шизофрении могут быть опосредованы особенностями культуры и традиций региона, в котором проводится исследование [46]. Например, в некоторых странах женщины имеют относительно ограниченный доступ к медицинскому обслуживанию, остаются вне поля зрения специалистов, если только болезнь не становится очень тяжелой [57]. Культуральные особенности социальной роли оказывают влияние на социальное функционирование пациенток с шизофренией. Устойчивому социальному функционированию в условиях болезни может способствовать гендерная социализация, а именно проявление эмоций, связанных с формированием черт определенного пола, устойчивая модель поведения [48]. Известно, что женщины лучше функционируют в повседневной деятельности [8]. В обзоре M. Dama и соавт. подчеркиваются преимущества пациенток в социальном функционировании как в первом эпизоде проявления заболевания, так и с хронической шизофренией [39], причем в основном они связаны с решением вопросов, возникающих в повседневной жизни [49].

M. Dama и соавт. сообщили, что женщины демонстрируют лучшее социальное функционирование через один год, но не через два года лечения, в то время как более высокие показатели клинической ремиссии были подтверждены в обоих случаях. Возможно, эти результаты связаны с тем, что мужчинам требуется больше времени, чем один год, для достижения хорошего функционирования, или это преимущество пациенток женского пола ограничено начальными стадиями болезни [39]. В десятилетнем исследовании A. Vázquez-Reyes и соавт. показано, что социальное функционирование женщин было лучше на протяжении всего течения болезни. Женщины отличались от пациентов мужского пола в лучшую сторону по четырем параметрам социального функционирования: отстраненность/социальная вовлеченность, межличностное поведение, результативность и компетентность. Гендерные различия результативности и компетентности могут быть связаны с особенностями социальной роли женщины, поскольку отражают выполнение домашних обязанностей. Отстраненность/социальная вовлеченность и межличностное поведение связаны с дефицитом социальных навыков, которые могут препятствовать интеграции в общество [50].

С учетом того, что благоприятный функциональный исход должен быть приоритетной задачей лечения шизофрении, оценка функционального выздоровления представляется чрезвычайно важной задачей [51]. Для оценки выздоровления предложено учитывать как клиническую ремиссию, так и социальное функционирование [52]. Выздоровление – это многогранная конструкция, включающая субъективное, то есть личностное выздоровление, с одной стороны, и объективное, то

есть клиническое, с другой. В настоящее время характеристики личностного и клинического выздоровления до конца не определены [53]. Поздний возраст начала заболевания, небольшая выраженность негативных симптомов и самостигматизации, а также наличие социальной поддержки представляют собой характеристики, ассоциированные со стабильным клиническим выздоровлением [54]. Хотя функциональная ремиссия влияет на клиническое выздоровление [55, 56], ее влияние на личностное выздоровление представляется ограниченным [47, 43]. Напротив, личностное выздоровление может способствовать клиническому выздоровлению и благоприятному исходу шизофрении [55, 56]. В ряде перекрестных исследований изучали взаимосвязь между клиническим и личностным выздоровлением, однако их соотношение в процессе заболевания остается в значительной степени неясным [57]. Так, в ходе метаанализа 2018 г. было установлено, что личностное выздоровление связано с улучшением психосоциальных функций, но не связано с когнитивными функциями [57]. Личностное выздоровление связано с социальной поддержкой, а также с такими параметрами восстановления, как, например, качество жизни, самооценка, самостигматизация [53, 59].

Обнаружена более высокая скорость выздоровления у женщин [33]. Однако есть указания на отсутствие гендерных различий в показателях выздоровления [60], в том числе определяемых как улучшение в клинической и социальной сферах, сохраняющееся в течение по крайней мере двух лет [22].

Заключение

На современном этапе представления о гендерных различиях при шизофрении остаются противоречивыми. Лечение шизофрении и дальнейшая реабилитация должны выходить за рамки симптомов и учитывать все физиологические, психологические и социальные потребности мужчин и женщин, страдающих этим психическим расстройством. Дальнейшее изучение роли гендерных различий при шизофрении является ценной парадигмой для понимания взаимодействия биологических и социальных факторов. Учет гендерных особенностей заболевания будет способствовать оптимизации функционального исхода заболевания.

Литература

1. Швец К.Н. и др. Факторы социальной дезадаптации больных шизофренией и подходы к психосоциальной терапии и реабилитации // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 2. – С. 72–85. [Shvets K.N., Khamskaya I.S. Factors of social maladaptation of patients with schizophrenia and approaches to psychosocial therapy and rehabilitation // Scientific results of biomedical research. – 2019. – V. 2. – P. 72–85. In Russian].
2. Ерзин А.И. и др. Взаимосвязь негативной симптоматики и проактивности у больных с первым эпизодом шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 4. – С. 5–8. [Yerzin A.I. et al. The relationship of negative symptoms and reactivity in patients with the first episode of schizophrenia // Social and Clinical Psychiatry. – 2015. – V. 4. – P. 5–8. In Russian].
3. Unrau J. et al. Subtyping negative symptoms in first-episode psychosis: contrasting persistent negative symptoms with a data-driven approach // Schizophr Res. – 2022. – № 248. – P. 219–227. DOI: 10.1016/j.schres.2022.09.010.
4. Puig O. et al. Persistent negative symptoms in first-episode psychosis: early cognitive and social functioning correlates

- and differences between early and adult onset psychiatry // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – V. 78. – № 9. – P. 1414–1422. DOI: 10.4088/JCP.16m1112.
5. Wójciak P. et al. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia // *Psychiatr Pol*. – 2018. – V. 52. – № 2. – P. 185–197. DOI: 10.12740/PP/70610.
 6. Петрова Н.Н. К вопросу о гетерогенности негативной симптоматики при шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 1. – С. 81–86. [Petrova N.N. On the heterogeneity of negative symptoms in schizophrenia // *Social and clinical psychiatry*. – 2020. – V. 1. – P. 81–86. In Russian].
 7. Thande N.K. et al. The influence of sex and gender on health: how much is being taught in medical school curricula? // *J Women's Health*. – 2019. – V. 28 – № 12. – P. 1748–1754. DOI: 10.1089/jwh.2018.7229.
 8. Li X. et al. A glimpse of gender differences in schizophrenia // *Gen Psychiatr*. – 2022. – V. 35. – № 4. DOI: 10.1136/gpsych-2022-100823.
 9. Giordano G.M. et al. Gender differences in clinical and psychosocial features among persons with schizophrenia: a mini review // *Front Psychiatry*. – 2021. – V. 12. – Art. 789179. DOI: 10.3389/fpsy.2021.789179
 10. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – V. 4. – № 1. – P. 8–9. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30348-0.
 11. Zorkina Y. et al. Sex differences in social functioning of patients with schizophrenia depending on the age of onset and severity of the disease // *Early Interv Psychiatry*. – 2021. – V. 15. – № 5. – P. 1197–1209. DOI: 10.1111/eip.13063.
 12. Quattrone D. et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study // *Psycho Med*. – 2019. – V. 49. – № 8. – P. 1378–1391. DOI: 10.1017/S0033291718002131.
 13. Muralidharan A. et al. Older versus middle-aged adults with schizophrenia: executive functioning and community outcomes // *Schizophr Res*. – 2020. – V. 216. – P. 547–549. DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.001.
 14. Grau N. et al. Influence of cognition, premorbid adjustment and psychotic symptoms on psycho-social functioning in first-episode // *Psychiatry Res*. – 2016. – V. 242 – P. 157–162. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.121.
 15. Harvey P.D. et al. Associations of age and gender with negative symptom factors and functioning among middle-aged and older adults with schizophrenia // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2018. – V. 26. – № 12. – P. 1215–1219. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.006.
 16. Strauss G.P. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2013. – V. 47. – № 6. – P. 783–790. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.006.
 17. Wojciak P. et al. Negative symptoms in schizophrenia, assessed by the brief negative symptom scale, self-evaluation of negative symptom scale, and social cognition: a gender effect // *Int J Psychiatry Clin Pract*. – 2021. – V. 25. – P. 252–257. DOI: 10.1080/13651501.2020.18102.
 18. Charernboon T. et al. Social cognition in schizophrenia // *Ment Ill*. – 2017. – V. 9. – № 1. – P. 16–19. DOI: 10.4081/mi.2017.7054.
 19. Navarra-Ventura G. et al. Gender differences in social cognition: a cross-sectional pilot study of recently diagnosed patients with schizophrenia and healthy subjects // *Can J Psychiatry*. – 2018. – V. 63. – № 8. – P. 538–546. DOI: 10.1177/0706743717746661.
 20. Thibaut E. et al. Functional impairments and theory of mind deficits in schizophrenia: a meta-analysis of the associations // *Schizophr Bull*. – 2021. – V. 47. – № 3. – P. 695–711. DOI: 10.1093/schbul/sbaa182.
 21. Захаров Н.Б. и др. Гендерный фактор и психические расстройства // *Вятский медицинский вестник*. – 2022. – Т. 3. – С. 77–81. [Zakharov N.B. et al. Gender factor and mental disorders // *Vyatka Medical Bulletin*. – 2022. – V. 3. – P. 77–81. In Russian].
 22. Jaaskelainen E. et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2013 – V. 39. – P. 1296–306. DOI: 10.1093/schbul/sbs130.
 23. Seeman M.V. Does gender influence outcome in schizophrenia? // *Psychiat Q*. – 2019. – V. 90. – № 1. – P. 173–184. DOI: 10.1007/s11126-018-9619-y.
 24. Heckers S. et al. The evolution of Kraepelin's nosological principles // *World Psychiatry*. – 2020. – V. 19. – P. 381–388. DOI: 10.1002/wps.20774.
 25. Keefe R.S.E. Why are there no approved treatments for cognitive impairment in schizophrenia? // *World Psychiatry*. – 2019. – V. 18. – P. 167–178. DOI: 10.1002/wps.2064.
 26. Mier D. Social-cognitive deficits in schizophrenia // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2017. – V. 30. – P. 397–409. DOI: 10.1007/7854_2015_427.
 27. Harvey P.D. et al. Cognition and disability in schizophrenia: cognition-related skills deficits and decision-making challenges add to morbidity // *World Psychiatry*. – 2019. – V. 18. – P. 165–167. DOI: 10.1002/wps.20647.
 28. Oakley P. et al. Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: a systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Res*. – 2018. – V. 103. – P. 245–253. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.04.019.
 29. Plana-Ripoll O. et al. Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study // *World Psychiatry*. – 2020. – V. 19. – P. 339–349. DOI: 10.1002/wps.20802.
 30. Sommer I.E. et al. The clinical course of schizophrenia in women and men – a nation-wide cohort study // *NPJ Schizophr*. – 2020. – V. 6. – № 1. – P. 12. DOI: 10.1038/s41537-020-0102-z.
 31. Taipale H. et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62 250 patients with schizophrenia // *World Psychiatry*. – 2020. – V. 19. – P. 61–68. DOI: 10.1002/wps.20699.
 32. Goodsmith N. et al. Predictors of functioning and recovery among men and women veterans with schizophrenia // *Community Ment Health J*. – 2023. – V. 59. – № 1. – P. 110–121. DOI: 10.1007/s10597-022-00979-x
 33. Thorup A. et al. Gender differences in first-episode psychosis at 5-year follow-up – two different courses of disease? Results from the OPUS study at 5-year follow-up // *Eur Psychiatry*. – 2014. – V. 29. – P. 44–51. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2012.11.005.

34. Bouwmans C. et al. Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – V. 11. – P. 2125–2142. DOI: 10.2147/NDT.S83546.
35. Gupta T. et al. Deconstructing negative symptoms in individuals at clinical high-risk for psychosis: evidence for volitional and diminished emotionality subgroups that predict clinical presentation and functional outcome // *Schizophr Bull.* – 2021. – V. 47. – P. 54–63. DOI: 10.1093/schbul/sbaa084.
36. Strauss G.P. et al. Network analysis reveals which negative symptom domains are most central in schizophrenia vs bipolar disorder // *Schizophr Bull.* – 2019. – V. 45. – P. 1319–1330. DOI: 10.1093/schbul/sby168.
37. Favrod J. et al. Improving pleasure and motivation in schizophrenia: a randomized controlled clinical trial // *Psychother Psychosom.* – 2019. – V. 88. – P. 84–95. DOI: 10.1159/000496479.
38. Cohen A.S. et al. Using biobehavioral technologies to effectively advance research on negative symptoms. Using biobehavioral technologies to effectively advance research on negative symptoms // *World Psychiatry.* – 2019. – V. 18. – P. 103–104. DOI: 10.1002/wps.20593.
39. Dama M. et al. Sex differences in clinical and functional outcomes among patients treated in an early intervention service for psychotic disorders: an observational study // *Can J Psychiatry.* – 2019. – V. 64. – P. 708–717. DOI: 10.1177/0706743719854069.
40. Estancia F. et al. Psycho-tropic use patterns: are there differences between men and women? // *PLoS One.* – 2018. – V. 13. – P. 11–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0207921.
41. Hanlon M.C. et al. Men and women with psychosis and the impact of illness-duration on sex-differences: the second Australian national survey of psychosis // *Psychiatry Res.* – 2017. – V. 256. – P. 130–143. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.06.0242017.
42. Петрова Н.Н. и др. Половые особенности первого эпизода шизофрении // *Психическое здоровье.* – 2018. – № 5. – С. 43–51. [Petrova N.N. et al. Sexual characteristics of the first episode of schizophrenia // *Mental health.* – 2018. – № 5. – P. 43–51. In Russian].
43. Bottlender R. et al. Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission // *Schizophr Res.* – 2010. – V. 116. – № 1. – P. 9–15. DOI: 10.1016/j.schres.2009.10.008.
44. Dubreucq M. et al. Sex differences in recovery-related outcomes and needs for psychiatric rehabilitation in people with schizophrenia spectrum disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2021. – V. 82. – № 4. – P. 395–408. DOI: 10.4088/JCP.20m13732.
45. Thara R. et al. Women and schizophrenia // *Ind J Psychiatry.* – 2015. – V. 57. – № 2. – P. 246–251. DOI: 10.4103/0019-5545.161487.
46. Novick D. et al. Sex differences in the course of schizophrenia across diverse regions of the world // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2016. – V. 12. – P. 2927–2939. DOI: 10.2147/NDT.S101151.
47. Lee E.E. et al. A widening longevity gap between people with schizophrenia and general population: a literature review and call for action // *Schizophr Res.* – 2018. – V. 196. – P. 9–13. DOI: 10.1016/j.schres.2017.09.005.
48. Firmin R.L. et al. How psychosis interrupts the lives of women and men differently: a qualitative comparison // *Psychol Psychother.* – 2021. – V. 94. – № 3. – P. 704–720. DOI: 10.1111/papt.12317.
49. Prat G. et al. Gender differences in social functioning in people with schizophrenia in psychosocial rehabilitation services using one-dimensional and multidimensional instruments // *Compr Psychiatry.* – 2018. – V. 87. – P. 120–122. DOI: 10.1016/j.comppsy.2018.10.004.
50. Vázquez-Reyes A. et al. Ten-year follow-up of social functioning and behaviour problems in people with schizophrenia and related disorders // *Int. J. Soc. Psychiat.* – 2022. – V. 68. – № 7. – P. 1324–1335. DOI: 10.1177/0020764021102308.
51. Петрова Н.Н. Выздоровление при шизофрении: роль современных инъекционных антипсихотиков-пролонгов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 2. – С. 44–52. [Petrova N.N. Recovery in schizophrenia: the role of modern injectable antipsychotics-prolongs // *Modern therapy of mental disorders.* – 2022. – № 2. – P. 44–52. In Russian].
52. Johnston M. et al. Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters // *Curr Opin Psychiatry.* – 2010. – V. 23. – № 2. – P. 120–126. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328336662e.
53. Chan R. et al. Flourishing with psychosis: a prospective examination on the interactions between clinical, functional, and personal recovery processes on well-being among individuals with schizophrenia spectrum disorders // *Schizophr Bull.* – 2018. – V. 44. – № 4. – P. 778–786. DOI: 10.1093/schbul/sbx120.
54. Leonhardt B.L. et al. Recovery and serious mental illness: a review of current clinical and research paradigms and future directions // *Exp Rev Neurother.* – 2017. – V. 17. – № 11. – P. 1117–1130. DOI: 10.1080/14737175.2017.1378099.
55. Gardsjord E.S. et al. Is going into stable symptomatic remission associated with a more positive development of life satisfaction? A 10-year follow-up study of first episode psychosis. *Schizophr Res.* – 2018. – V. 193. – P. 364–369.
56. Fond G. et al. Remission of depression in patients with schizophrenia and comorbid major depressive disorder: results from the FACE-SZ cohort // *Br J Psychiat.* – 2018. – V. 213. – № 2. – P. 464–470. DOI: 10.1192/bjp.2018.87.
57. Van E.R. et al. The relationship between clinical and personal recovery in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2018. – V. 44. – № 3. – P. 631–642. DOI: 10.1093/schbul/sbx088.
58. Fond G. et al. Depressive symptoms and chronic peripheral inflammation are associated with impaired functional remission in schizophrenia independently of psychotic remission // *J Affect Disord.* – 2021. – V. 280. – P. 267–271. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.046.
59. Dubreucq J. et al. RemedRugby Group. Improving social function with real-world social-cognitive remediation in schizophrenia: results from the RemedRugby quasi-experimental trial // *Eur Psychiatry.* – 2020. – V. 63. – № 1. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.
60. Mayston R. et al. The effect of gender on the long-term course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: a population-based cohort // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2020. – V. 55. P. 1581–1591.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОСЛЕРОДОВОГО ПСИХОЗА: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА. ЗНАЧЕНИЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

Е.Д. Кочерева^{1*}, А.Ю. Козачук¹, С.С. Каменев¹, В.О. Маева¹, И.К. Иосава¹, М.А. Самушия¹,
И.В. Олейчик², П.А. Баранов², С.А. Столяров², С.А. Голубев^{1,3}, И.Г. Смоленцева⁴

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

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина», Москва

⁴ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

A CLINICAL CASE OF POSTPARTUM PSYCHOSIS: PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS, ROLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH

E.D. Kochereva^{1*}, A.Yu. Kozachuk¹, S.S. Kamenev¹, V.O. Maeva¹, I.K. Iosava¹, M.A. Samushiya¹,
I.V. Oleichik², P.A. Baranov², S.A. Stolyarov², S.A. Golubev^{1,3}, I.G. Smolentseva⁴

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Mental Health Science Center, Moscow, Russian Federation

³ Gannushkin Psychiatric Clinical Hospital No 4, Moscow, Russian Federation

⁴ Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: e.kochereva@gmail.com

Аннотация

В статье представлен клинический случай послеродового психоза, развившегося у больной с преэклампсией и эклампсией. Интерес к клиническому случаю вызван возникшими у клиницистов сложностями в дифференциальной диагностике психотического расстройства, манифестирующего в послеродовом периоде у пациентки с эклампсией. В статье приведен подробный клинический разбор с дифференциальной диагностикой между соматогенным (экламптическим) психозом и соматогенно спровоцированным случаем шизофренического психоза в рамках приступообразно-прогредиентной формы течения эндогенного заболевания. Своевременная диагностика и установление верных этиологических факторов развития послеродовых психозов определяют успех в своевременном назначении купирующей и при необходимости поддерживающей психофармакотерапии с учетом соматического состояния роженицы.

Ключевые слова: послеродовой психоз, преэклампсия, эклампсия, психотическое расстройство, шизофренический психоз, эндогенное заболевание, психофармакотерапия.

Abstract

The article presents a clinical case of postpartum psychosis that developed in a patient with preeclampsia and eclampsia. The clinical case was of interest to clinicians because they faced some problems in differential diagnosis of psychotic disorders developed in the postpartum period in a patient with eclampsia. The article makes a detailed clinical analysis of differential diagnosis between somatogenic (eclamptic) psychosis and a somatogenically provoked case of schizophrenic psychosis under the paroxysmal-progradient form of endogenous disease course. The timely defined diagnosis and correctly defined etiological factors of developing postpartum psychosis promoted a correct and timely prescribed treatment with controlling and supporting, if necessary, psychopharmacotherapy. The state of a woman in labour was also taken into account.

Key words: postpartum psychosis, preeclampsia, eclampsia, psychotic disorder, schizophrenic psychosis, endogenous disease, psychopharmacotherapy.

Ссылка для цитирования: Кочерева Е.Д., Козачук А.Ю., Каменев С.С., Маева В.О., Иосава И.К., Самушия М.А., Олейчик И.В., Баранов П.А., Столяров С.А., Голубев С.А., Смоленцева И.Г. Клинический случай послеродового психоза: проблемы дифференциального диагноза. Значение мультидисциплинарного подхода. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 101–105.

Введение

В соответствии с современными данными, распространенность послеродового психоза, возникающего в течение первых двух – четырех недель после родораз-

решения, оценивается в пределах одного-двух случаев на тысячу женщин [1–2]. Частота суицидов, одной из важных причин материнской смертности у женщин с послеродовыми психозами, достигает 0.1–0.2% слу-

чаев [3], а распространенность неонатцида – наиболее драматичного последствия послеродового психоза – составляет 4% [4]. Послеродовые психозы являются причиной множества нежелательных психосоциальных последствий как для самих пациенток, так и для семьи и общества в целом [5], что подчеркивает значимость их своевременного выявления и незамедлительного оказания специализированной медицинской помощи.

Хотя послеродовые психозы изучались со времен Гиппократов, до сих пор нет единого мнения об их классификации и нозологии. Исторически послеродовой психоз рассматривался как отдельное заболевание, которое квалифицировалось в рамках симптомокомплекса аментивного помрачения сознания [6–7]. В одном из исследований, проведенном в 60-х годах прошлого столетия [8], была сделана попытка выделить послеродовой психоз в отдельную группу состояний: острый психоз со спутанностью сознания, развивающийся в течение первых двух недель после родов. Впервые был представлен комплекс общих клинических характеристик этого состояния:

- быстрые изменения уровня сознания, приводящие к спутанности сознания, растерянности или дезориентации (амения), чередующимся со светлыми промежутками;
- психомоторные расстройства, представленные широким спектром расстройств от возбуждения до тяжелой заторможенности и ступора, с соответствующей вербальной коммуникацией, варьирующей от бессвязности мышления со скачкой идей до мутизма;
- аффективные расстройства с эпизодами генерализованной тревоги, чередующиеся с состояниями экстатического счастья;
- галлюцинации и псевдогаллюцинации, как слуховые, так и зрительные;
- бредовые идеи с типичным содержанием, в основном связанным с материнством, новорожденным и т.п.;
- изменчивость всей клинической картины во времени, ее калейдоскопичность.

Несмотря на попытки многих исследователей выделить послеродовой психоз в отдельную диагностическую категорию, в современных системах классификации послеродовой психоз был устранен. Однако в большинстве исследований подчеркивается, что психозы в послеродовом периоде часто проявляются атипичными чертами, такими как спутанность сознания и растерянность. Многие авторы сходятся во мнении, что примерно 75% пациенток, госпитализированных по поводу послеродовых психических расстройств, соответствуют критериям аффективных и шизоаффективных расстройств, однако одновременно ими признается тот факт, что по сравнению с непослеродовыми аффективными расстройствами наблюдается более высокая частота спутанности сознания, психотических симптомов, лабильности настроения и симптомов первого ранга К. Schneider [9–10]. В современных классификациях послеродовые психические расстройства не классифицируются как отдельная клиничко-диагностическая единица. В DSM-5 послеродовой психоз представлен в разделе «кратковременное психотическое расстройство» шизофренического спектра и других психотических расстройств. МКБ-11 по-прежнему имеет категорию «психические

или поведенческие расстройства, связанные с беременностью, родами и послеродовым периодом, не классифицированные в других рубриках» с психозом или без него.

Послеродовые психозы, как и послеродовые депрессии, представляют собой гетерогенную группу расстройств, значительно варьирующих как по синдромальным характеристикам, так и нозологической принадлежности и требующих дифференциальной диагностики с другими состояниями.

Для первоначальной оценки статуса необходимы тщательный сбор анамнеза, медицинский осмотр и лабораторные исследования с целью исключения органической причины острого психоза. Лабораторные обследования должны включать клинический анализ крови, исследование уровня электролитов, азота мочевины, креатинина, глюкозы, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гормонов щитовидной железы, кальция, анализ мочи и посев мочи у пациента с лихорадкой, а также скрининг мочи на наркотики. Необходима тщательная неврологическая оценка для исключения острого нарушения мозгового кровообращения (дифференциальная диагностика с послеродовым психозом проводится по наличию артериальной гипертензии или преэклампсии в анамнезе, признаков водно-электролитного дисбаланса и жалоб на сильную головную боль, односторонней слабости, нарушения чувствительности и даже судорог при неврологическом событии) [11].

Экламптический психоз занимает второе место по частоте среди всех психоневрологических расстройств, сопровождающих роды. По данным многочисленных исследований, проведенных за последние десятилетия, распространенность экламптического психоза составила менее 1%.

Экламптический психоз был впервые упомянут в медицинских трактатах в XVII–XVIII вв. Он был описан в прямой связи с судорожными припадками, а именно как развивающийся сразу после или непосредственно перед судорогами и протекающий с явлениями нарушения сознания в виде оглушения, нередко – со зрительными галлюцинациями, отрывочными бредовыми идеями, амнезией. В доступной литературе середины XIX и начала XX вв. описано несколько случаев эклампсии, когда психотические симптомы предшествовали первой конвульсии. Во многих представленных случаях экламптический психоз начинался сразу после того, как пациентки выходили из постсудорожной комы или ступора. Некоторые специалисты рассматривали психотические расстройства после судорог как эквиваленты постэпилептических состояний спутанности сознания.

Однако после публикаций некоторых случаев стало ясно, что психозы могут начинаться после «светлого промежутка», то есть гораздо позже судорожного синдрома. Так, в одном из клинических описаний отмечено, что психоз развился через несколько дней после судорожного припадка:

«У первородящей начались судороги во время родов. После завершения судорожного припадка в течение трех-четырёх дней пациентка чувствовала себя удовлетворительно, психотической симптоматики не наблюдалось. На пятый день после родов появилось психомоторное возбуждение, нарушение сознания по типу спутанности. На третий день после начала психо-

тической симптоматики пациентка скончалась (восьмой день после родов)» [12].

Одним из первых исследователей, описавших эclamптические психозы вне связи с судорожным синдромом, был английский врач Артур Донкин, который описал случай 23-летней женщины, родившей близнецов:

«Лицо пациентки было опухшим и отечным, отмечалась альбуминурия. На первый день после родов пациентка стала возбужденной, жаловалась на беспокойство и легкость в голове, гиперестезию, барабанную дробь в ушах, нарушился сон. На третий день у пациентки развилось моторное возбуждение, агрессивность, что потребовало фиксации. Возникли бредовые высказывания, фабула бреда была связана с рождением еще одного ребенка, пациентка настаивала на вскрытии матки, до фиксации старалась себя повредить. Клиническая картина бредового расстройства наблюдалась в течение 12 дней, после чего расстройства самостоятельно редуцировались» [13].

А. Донкин впервые признал эclamптическую природу описанного психоза, что вызвало большой интерес в Британском научном сообществе. Сорок лет спустя, в 1904 г., был опубликован второй случай:

«У 31-летней женщины во время первой беременности развились отеки и альбуминурия. Роды прошли 7 октября. Через неделю, 14-го числа, у нее появились головные боли и нарушилось сознание по типу спутанности. Пациентка непрерывно бормотала, клиническая картина психотического расстройства была представлена развернутыми картинами фантастических сновидных и псевдогаллюцинаторных онейроидных переживаний. На фоне ухудшения психического состояния отмечался подъем температуры до 39,5 °С, а также повторно развилась альбуминурия, исчезнувшая после родов. Состояние психического неблагополучия длилось 28 дней, после чего психические расстройства самостоятельно редуцировались с частичной амнезией психотической симптоматики» [14].

Эти случаи доказали наличие более широкого спектра психопатологических нарушений в структуре эclamпсии, нежели проявления в виде судорожных припадков. Как позже было отмечено немецкими исследователями, психоневрологическая симптоматика при эclamпсии «калейдоскопична» и включает в себя фасцикуляции, миоклонические гиперкинезы, слепоту вследствие отслойки сетчатки, апатию, ступор, кому, сумеречное помрачение сознания и онейроид.

Таким образом, был выделен тип эclamптического психоза, который может развиваться вне связи с судорожным синдромом, в современной литературе можно встретить его название «Донкин психоз», в честь описавшего его в середине XIX столетия английского врача Артура Донкина.

На сегодняшний день выделяют клинические признаки, характерные для эclamптических психозов [12]:

- психоз развивается не более чем в 5% случаев эclamпсии или немного чаще, если судорожный синдром развивается после родов;
- первородящие матери более подвержены риску эclamпсии и эclamптических психозов;
- психоз развивается после родов, но в 10–25% случаев может наблюдаться во время беременности (чаще в третьем триместре);

- начало психоза в послеродовом периоде отмечается в первые три дня после родов (самое позднее начало, описанное в литературе, – седьмой день после родов);
- продолжительность психоза – три-четыре дня (максимально до 14 дней);
- клиническая картина обычно соответствует делирию, при этом имеет место сходство с инфекционными психозами в отношении представленности в структуре признаков мании;
- когнитивные расстройства представлены ретроградной амнезией;
- характерны дисфазия и гемиплегия.

В современной практике врачи продолжают сталкиваться с психозами, развившимися на фоне гестоза и эclamпсии. Важным диагностическим моментом является установка факта соматогенной или эндогенной природы психоза, что определяет дальнейшую тактику купирующей и поддерживающей терапии, а также необходимость длительного наблюдения, лечения и реабилитационных мероприятий этой группы больных.

Клинический случай

Пациентка А., 19 лет, поступила в психиатрическую клинику с нелепыми высказываниями, агрессивным неупорядоченным поведением, двигательными нарушениями, отказом от принятия пищи. Настоящее состояние развилось остро в роддоме после экстренного, в связи с эclamпсией, родоразрешения путем кесарева сечения на 39-й неделе беременности у больной, страдавшей преэclamпсией.

Из анамнеза: наследственность психопатологически отягощена наркозависимостью старшего брата. Раннее детство – без особенностей. Несмотря на то что росла в семье, придерживающейся христианских традиций, личной инициативы в духовном образовании не проявляла, но в 14-летнем возрасте увлеклась исламом: читала специальную религиозную литературу, замечала вокруг себя знаки, указывающие на то, что должна принять эту религию. Начала одеваться в соответствии с мусульманскими традициями, стала общаться только с единомышленниками-мусульманами, отдалась от прежних знакомых, семьи. Жизненный уклад подчинила новой вере, остро реагировала на непонимание со стороны родных, высказывала идеи «единственно верной» религии, критики к резкой перемене мировоззрения не обнаруживала. По окончании девяти классов поступила в кулинарный колледж, с учебой справлялась. В дальнейшем состояние стабилизировалось, наладила общение с родными, стала более общительной, настойчивости в проповедовании новой религии не проявляла, сохранив, однако, ей приверженность. В 18 лет вышла замуж за мусульманина, забеременела. Во время беременности стала тревожной, с большим, чем ранее, рвением соблюдала религиозные нормы, настаивала на том, чтобы родить по мусульманским обычаям естественным путем, категорически отрицала возможность врачебных вмешательств в процесс родов. Плановые осмотры во время беременности не проходила, анализы не сдавала. 25.11.2022, на 39-й неделе беременности, стала жаловаться на головную боль, ухудшение зрения. Вызванная бригада скорой помощи зафиксировала повышение артериального давления (АД)

(170/130 мм рт. ст.), и пациентка была госпитализирована в перинатальный центр с диагнозом «тяжелая преэклампсия».

Во время транспортировки начались судороги в конечностях. В связи с развившейся клинической картиной эклампсии была экстренно родоразрешена путем кесарева сечения. Родила здоровую дочь. После операции пациентке в состоянии медикаментозной комы была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, структурных изменений выявлено не было. Несколько дней после родов находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, сохранялись эпизоды повышенного АД. Во время пребывания в стационаре была тревожной, растерянной, ей казалось, что окружающие предметы передвигаются, разговоры окружающих принимала на свой счет, считала, что над ней посмеиваются, снимают кино. Лечащим врачом состояние было расценено как соматогенный послеродовой психоз, 02.12.2022 была выписана домой под амбулаторное наблюдение.

Дома состояние не улучшалось, больная оставалась замкнутой, тревожной. Говорила, что ей запрещают спать, иначе она умрет, не откликалась на обращенную к ней речь, игнорировала ребенка, без видимой причины становилась агрессивной, могла выплеснуть на мужа сок, говорила, что одержима шайтаном, что умерла и ее тело «пустое», застывала, отказывалась от еды и питья. Родственниками была госпитализирована в психиатрическую больницу 12.12.2022.

В отделении оставалась недоступной продуктивному контакту, на обращенную речь не реагировала. Выражение лица оставалось зачарованным, губы запекшимися, руки были напряжены, согнуты в локтях, при попытке разогнуть отмечался выраженный негативизм. Полностью обслуживалась медицинским персоналом. С первого дня госпитализации отмечался подъем температуры с 37.6 до 38.6 °С. Состояние было расценено как фебрильная кататония в рамках манифестного психотического эпизода приступообразной шизофрении. На фоне сеансов электросудорожной терапии (ЭСТ) № 6 и психофармакотерапии (Olanzapini, Sol. Haloperidoli, Trihexyphenidyl) отмечалось незначительное улучшение состояния с частичной редукцией кататонической симптоматики. В повторных анализах крови от 20.12.2022 были выявлены анемия (Hb 95.0) и признаки воспаления (скорость оседания эритроцитов – 24 мм/ч, повышение уровня нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, С-реактивный белок ++++), в связи с чем была инициирована антибактериальная и дезинтоксикационная инфузионная терапия. Несмотря на начатое лечение, ночью 21.12.2022 состояние ухудшилось, отмечался подъем температуры до 39.1 °С с присоединением признаков дыхательной недостаточности второй степени. При рентгенографии органов грудной клетки была диагностирована двусторонняя нижнедолевая пневмония, в связи с чем пациентка была переведена в многопрофильный стационар в отделение интенсивной терапии.

Заключение по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки от 21.12.2022: «двусторонняя полисегментарная пневмония с преимущественным поражением левого легкого, левосторонний плевральный выпот с признаками компрессионного

воздействия на легочную паренхиму и выпот в области перикарда». Соматический статус усугублялся состоянием кахексии (индекс массы тела (ИМТ) пациентки на момент госпитализации 16, согласно медицинской документации, из родильного дома пациентка была выписана с ИМТ 17.9) и развитием антибиотик-ассоциированного колита. После регресса пневмонии и стабилизации лабораторных показателей при отсутствии положительной динамики в психическом статусе пациентка была вновь переведена в психиатрическую больницу.

На момент повторной госпитализации в психиатрический стационар, 14.01.2023, психический статус определялся проявлениями кататонического ступора с симптомами мутизма и негативизма; на обращенную речь не реагировала, самостоятельно себя не обслуживала. Несмотря на проводимую психофармакотерапию (Sol. Bromdihydrochlorphenilbenzodiazepini, Tab. Olanzapini) сохранялись недоступность продуктивному контакту, каталепсия, симптом Дюпре, мышечный гипертонус – по пластическому типу. На фоне однократного проведения сеанса ЭСТ 07.02.2023 отмечался подъем температуры до 39 °С, в связи с чем по решению врачебной комиссии дальнейшее проведение ЭСТ было отменено. В рамках диагностического поиска на аутоиммунные заболевания 18.01.2023 была проведена спинальная пункция, по результатам которой: цитоз – 1/3, белок – 0.9 г/л, глюкоза – 2.5 ммоль/л. Идентифицирован олигоклональный IgG тип 1. В крови были обнаружены антитела к GAD – 1665.41 МЕ/мл. По результатам проведенных исследований, с учетом недостаточного ответа на проводимую психофармакотерапию, было предположено наличие неуточненного аутоиммунного энцефалита, в связи с чем 09.02.2023 врачебной комиссией к терапии была назначена гормональная пульс-терапия (Sol. Methylprednisoloni 1.0 + Sol. Natrii Chloridi № 5), на фоне которой отмечались выраженное психомоторное возбуждение, галлюцинаторно-бредовая симптоматика. На фоне коррекции фармакотерапии (Clozapini, Risperidoni, Viperidoni) отмечалась положительная динамика с купированием кататонической симптоматики. Вслед за редукцией проявлений кататонии на первый план выступил галлюцинаторно-бредовый синдром с бредовыми идеями одержимости, греховности, вербальным галлюцинозом. В удовлетворительном состоянии на фоне дезактуализации бредовой симптоматики 24.03.2023 пациентка с диагнозом «параноидная шизофрения, период наблюдения менее года» была выписана из психиатрического стационара под амбулаторное наблюдение в психоневрологическом диспансере по месту жительства.

Обсуждение

Как упоминалось ранее, в случае развития послеродового психоза дифференциальная диагностика в первую очередь проводится между соматогенным (истинно послеродовым), транзиторным эндогенным и соматогенно провоцированным психозом в рамках эндогенного психического расстройства, клиническая картина которых на начальном этапе протекает схожим образом. Полиморфизм симптоматики, обусловленный сложным соматическим статусом данной группы больных, также затрудняет своевременную постановку диаг-

ноза и, как следствие, подбор соответствующей тактики лечения. В случае соматогенного психоза (делирия) потребность в использовании психофармакотерапии минимальна и ограничивается периодом три-четыре, максимально семь дней, в течение которых происходит полная редукция психопатологической симптоматики. Эндогенноморфные психозы (F06.2 «органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство» по МКБ-10) предполагают комплексный подход в лечении, требующий длительного (от двух недель до одного месяца) наблюдения и лечения у психиатров. При соматогенно спровоцированном (в связи с развитием или обострением соматического заболевания, в том числе поражающего центральную нервную систему) шизофреническим психозом в рамках приступообразно-прогредиентной формы течения шизофрении необходимо проведение длительной поэтапной полноценной психофармакотерапии (от трех – шести месяцев) под динамическим наблюдением врачей-психиатров [15].

Несмотря на схожесть клинической картины, ряд отличительных черт (длительность психотического эпизода, превышающая три-четыре дня; отсутствие положительной динамики на фоне улучшения соматического статуса; наличие атипичной симптоматики, выходящей за пределы диагностических критериев делирия) служат врачу-клиницисту маркером необходимости проведения дифференциальной диагностики состояния с использованием инструментальных методик для исключения органической природы патологии и привлечения врача-психиатра для проведения корректной оценки психического статуса пациентки. Распространенность проведения инструментальной диагностики (МРТ и КТ головного мозга) у рожениц с картиной эклампсии объясняется наличием клинических рекомендаций, определяющих тактику ведения пациенток, в связи с риском острых нарушений мозгового кровообращения на фоне высоких цифр АД [16], что позволяет обеспечить исключение органической природы психотического эпизода на раннем этапе, в отличие от состояний, обусловленных течением эндогенного расстройства, достоверная верификация которых возможна лишь врачами-психиатрами. Выписка роженицы из медицинского учреждения без проведения соответствующих диагностических мероприятий в случае недиагностированного шизофренического психоза приводит к усугублению психопатологической симптоматики, позднему началу необходимой психофармакотерапии, снижает благоприятность дальнейшего прогноза для матери как с медицинской, так и социальной точки зрения [5].

Заключение

Представленный клинический случай доказывает важность мультимодального подхода в ведении пациенток с картиной послеродового психоза. Взаимодействие врачей различных специальностей позволяет своевременно оценивать как психический, так и соматический статус больного. Отсутствие комплексной оценки приводит к несвоевременному определению нозологической принадлежности расстройства и, как следствие, позднему началу соответствующей терапии.

Данные клинического случая представлены с устного согласия пациентки.

Литература

1. Jones I. et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the postpartum period // *Lancet*. – 2014. – V. 384. – №. 9956. – P. 1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61278-2.
2. Bergink V. et al. Pre-eclampsia and first-onset postpartum psychiatric episodes: a Danish population-based cohort study // *Psychol Med*. – 2015. – V. 45. – №. 16. – P. 3481–3489. DOI: 10.1017/S0033291715001385.
3. Weindling A.M. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH) // *Arch Dis Child*. – 2003. – V. 88. – №. 12. – P. 1034–1037.
4. Davidson J. et al. A follow-up study of postpartum illness, 1946–1978 // *Acta Psychiatr Scand*. – 1985. – V. 71. – №. 5. – P. 451–457.
5. Tainaka H. et al. Long-term effect of persistent postpartum depression on children's psychological problems in childhood // *J Affect Dis*. – 2022. – V. 305. – P. 71–76.
6. Carp E.A.D.É. et al. Psychosen op exogenen grondslag en geestelike defecttoestand. – Scheltema & Hokema's boekhandel en uitgeversmaatschappij, 1947.
7. Silbermann R.M. et al. Clinical treatment of postpartum delirium with perfenazine and lithium carbonate // *Psychiatr Clin (Basel)*. – 1975. – V. 8. – №. 6. – P. 314–326.
8. Hamilton J.A. Chapter 12, History: In *Postpartum Psychiatric Problems*. – St Louis: Mosby Harwin. – 1962. – P. 127–136.
9. Brockington I.F. et al. Puerperal psychosis: phenomena and diagnosis // *Arch Gen Psychiatry*. – 1981. – V. 38. – №. 7. – P. 829–833.
10. Katona C.L.E. Puerperal mental illness: comparisons with non-puerperal controls // *Br J Psychiatry*. – 1982. – V. 141. – №. 5. – P. 447–452.
11. Lanska D.J. et al. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis // *Stroke*. – 2000. – V. 31. – №. 6. – P. 1274–1282.
12. Brockington I. Donkin psychosis // *Arch Women's Ment Health*. – 2017. – V. 20. – P. 77–82.
13. Donkin A.S. The pathological relation between albuminuria and puerperal mania // *J Ment Sci*. – 1863. – V. 9. – №. 47. – P. 401–405.
14. Lauty M.E.E. Dix cas de psychose post-puerpérale observés au service de l'isolement des délirants de l'Hôpital Saint-André de Bordeaux 1902–1903: Diss. – 1904.
15. Тиганов А.С. Симптоматические психозы: руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1992. [Tiganov A.S. Symptomatic psychoses: guide to psychiatry. – Moscow: Medicine, 1992. In Russian].
16. Ходжаева З.С. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. – 2021. – 2.4. [Khodjaeva Z.S. et al. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. – 2021. – 2.4. In Russian].

ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В АРТЕРИИ ПЕРШЕРОНА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Н.И. Литвинов¹, М.А. Козлова^{1*}, А.А. Кашежева¹, Е.А. Козлова¹, Д.С. Курильченко²

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

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

AN ACUTE STROKE IN THE PERCHERON ARTERY IN A PATIENT OF YOUNG AGE

N.I. Litvinov¹, M.A. Kozlova^{1*}, A.A. Kashezheva¹, E.A. Kozlova¹, D.S. Kurilchenko²

¹ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

* E-mail: marya.mariakozlova88@yandex.ru

Аннотация

Представлена редкая патология – развитие инфаркта мозга в артерии Першерона. По данным источников, частота встречаемости двусторонних таламических инфарктов среди всего структурного повреждения этой области не превышает 5%. В связи с низкой распространенностью заболевание сложно диагностируется, клинические симптомы не имеют классической специфичности для острых нарушений мозгового кровоснабжения. Сложна и дифференциальная диагностика, необходимо исключить токсические, дисметаболические, инфекционные причины поражения. При проведении нейровизуализации (в частности, магнитно-резонансной томографии) имеется характерный признак, позволяющий заподозрить сосудистую причину, – V-образный симптом («симптом бабочки»). В данном клиническом случае приведен пример неврологических нарушений, которые в совокупности с методами инструментальной диагностики позволили сформировать правильный диагноз, а также определить дальнейшую концепцию лечения пациента.

Ключевые слова: ОНМК, артерия Першерона, бабочковый (бабочка) инсульт, «молодой» инфаркт, клинический случай

Abstract

The authors present a rare pathology – development of cerebral infarction in the Percheron artery. By literature sources, the incidence of bilateral thalamic infarcts among all structural damages in this area does not exceed 5%. Due to low incidence of this pathology, it is difficult to diagnose it; clinical symptoms do not have classical signs of acute impairment in the cerebral blood supply. Differential diagnostics is not easy either, because it is necessary to exclude toxic, dysmetabolic, infectious causes of the lesion. At neuroimaging examination (in particular, magnetic resonance imaging), there was a specific feature that allowed to suspect a vascular cause – V-shaped symptom ("butterfly symptom"). This clinical case is an example of neurological disorders, when instrumental diagnostics allowed to put correct diagnosis and to formulate the concept of further management of the patient.

Key words: acute cerebrovascular accident, Percheron artery, butterfly stroke, "young" infarction, clinical case

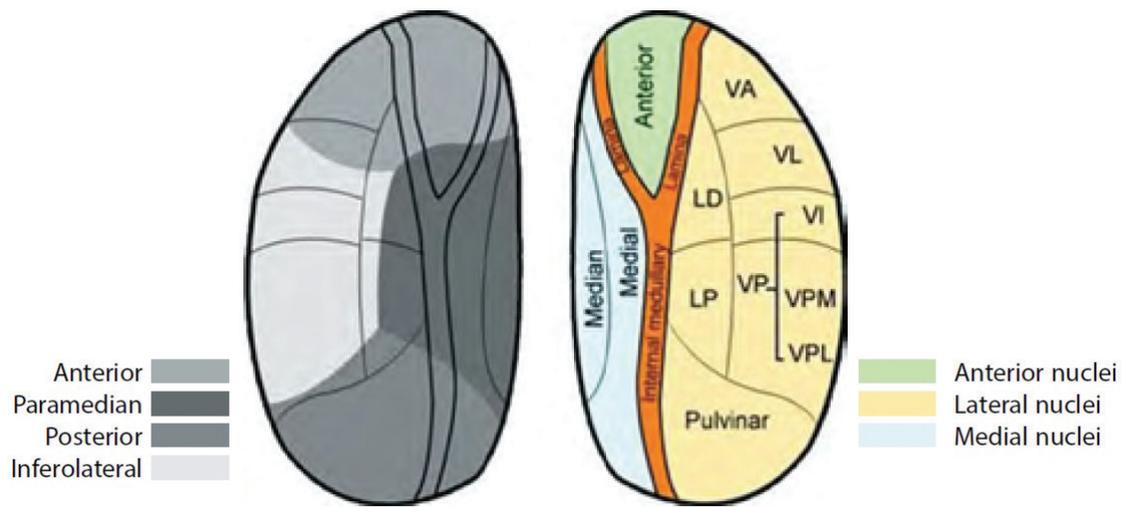
Ссылка для цитирования: Литвинов Н.И., Козлова М.А., Кашежева А.А., Козлова Е.А., Курильченко Д.С. Острое нарушение мозгового кровообращения в артерии Першерона в молодом возрасте. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 106–109.

Кровоснабжение таламуса в норме осуществляется несколькими артериями с двух сторон из системы виллизиева круга (Р1-сегмента задней мозговой артерии) и имеет довольно сложное анатомическое строение [1–3].

Особенностью кровоснабжения парамедиальных отделов таламуса и среднего мозга является то, что это осуществляется одной артерией (таламоперфорирующая артерия). Артерия Першерона названа в честь французского врача, ученого, исследователя Жерара Першерона в 1973 г. [1].

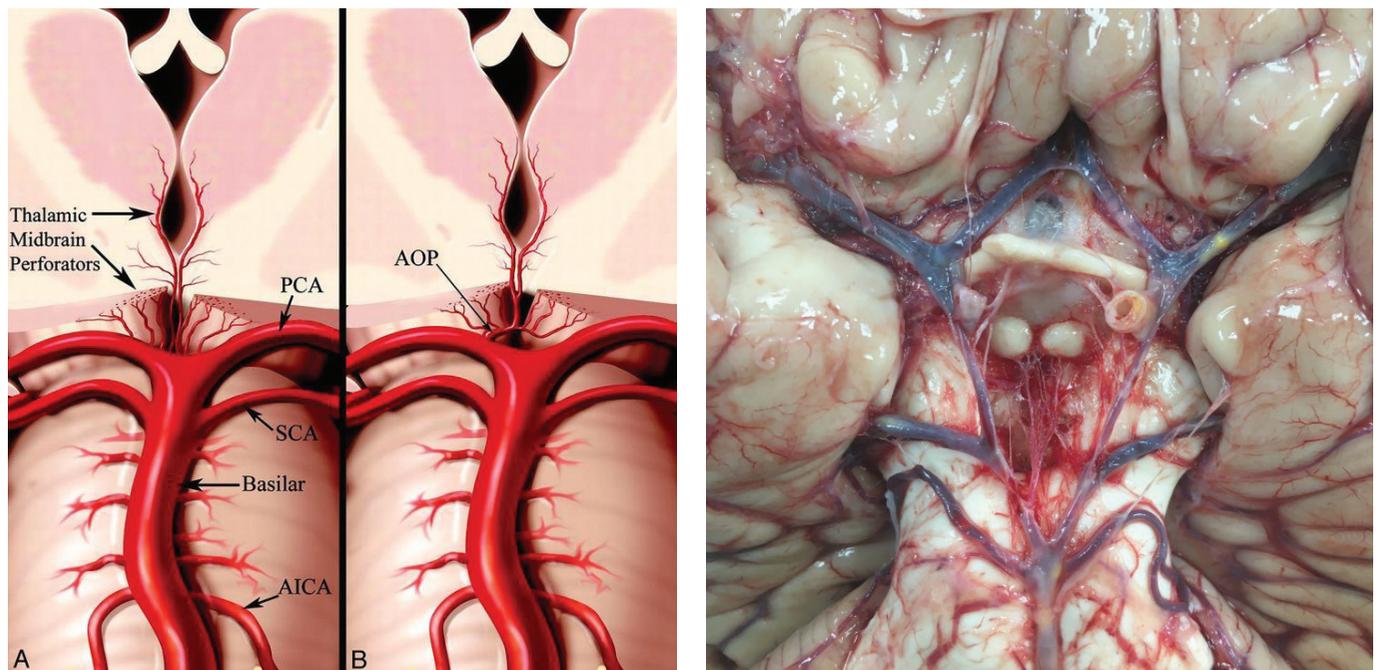
Согласно теории Першерона, имеется несколько вариантов анатомического строения артерий [1, 2]. При нормальном развитии выделяют четыре зоны кровоснабжения зрительного бугра: переднюю, заднюю, парамедианную, заднебоковую (рис. 1) [5, 6].

Клиническая картина, а также течение заболевания различаются в зависимости от варианта кровоснабжения и объема поражения таламуса и среднего мозга. В случае окклюзии артерии Першерона происходит двустороннее поражение таламуса (парамедиальных отделов) с возможным вовлечением мезэнцефалической области (рис. 2). При этом неврологическая симптоматика вариабельна, но на первый план в клинике выступает симптом нарушения сознания. С учетом значительного многообразия функций таламуса при осмотре выявляются парез вертикального и горизонтального взора в сочетании со снижением реакции зрачка на свет или без такового; атактические проявления; парезы различной степени выраженности; нарушения когнитивной и поведенческой сферы: расстройство памяти, нарушения поведения, апатия, речевые нарушения.



Примечание. Anterior – передний, paramedian – парамедиальный, posterior – задний, inferolateral – вентролатеральный, anterior nuclei – передние ядра, lateral nuclei – боковые ядра, medial nuclei – медиальные ядра, pulvinar – метаталамус, median – средний, medial – медиальный.

Рис. 1. Схематическое изображение вовлеченности сосудистой системы и вещества головного мозга при поражении артерии Першерона



Примечание. Thalamic – таламический, midbrain perforators – перфорирующие артерии среднего мозга, basilar – базилярная артерия, PCA – задняя мозговая артерия, SCA – верхняя мозжечковая артерия, AICA – передняя нижняя мозжечковая артерия, AOP – артерия Першерона.

Рис. 2. Слева – анатомия артериального кровоснабжения таламуса и ее использование для интерпретации сосудистой патологии таламуса [1]: А – варианты кровоснабжения таламуса, В – кровоснабжение таламуса из артерии Першерона; справа – фото из личного архива Н.И. Литвинова (макропрепарат с изображением кровоснабжения парамедианных отделов таламуса из одной общей артерии)

В структуре нарушений мозгового кровообращения инфаркт в артерии Першерона встречается в 0.1–2% случаев [3, 6]. Это связано с нехарактерной клинической картиной заболевания, не соответствующей «типичному течению острого нарушения мозгового кровообращения», а также с трудностями проведения большого ряда дифференцирующих диагнозов. К их числу можно

отнести поражение при токсических, метаболических процессах; отдельно стоит выделить вирусные причины (энцефалиты), неопластические синдромы.

Лечение данной патологии заключается в проведении тромболитической терапии в сочетании с эндоваскулярным лечением или без него (в зависимости от сроков заболевания) [2, 4].

В связи с редкой встречаемостью инфарктов при окклюзии артерии Першерона приведен следующий клинический случай.

Клинический случай

Пациентка А., 31 год. Из анамнеза известно, что за два дня до поступления в стационар стала дезориентированной, сонливой, вела себя неадекватно. В анамнезе соматических заболеваний на момент поступления не имела, вредные привычки родственники отрицали.

При осмотре клинически значимых отклонений в соматическом статусе не выявлено, нормотермия. В неврологическом статусе: уровень сознания по шкале Глазго: 14; FOUR: 16; NIHSS: 2; Шкала Рэнкина (mRS): 4. Уровень сознания – оглушение, сомноленция, доступна элементарному контакту, реагировала на голос, глаза открывала спонтанно, быстро истощалась при осмотре. Речь скудная, односложная, на вопросы преимущественно отвечала мимикой и кивками головы. Отмечались нарушения праксиса. Менингеальных знаков нет. Зрачки D = S. Фотореакции сохранены. Движения глазных яблок не ограничены. Лицо симметрично. Глоточный рефлекс сохранен. Глотание не нарушено. Дисфония. Язык по средней линии. Парезов не выявляется. Сухожильные рефлексы живые, с рук без четкой разницы сторон, коленные D ≤ S (левый коленный сустав оперирован). Подошвенный разгибательный рефлекс – с двух сторон. Двусторонний симптом Бабинского, Гордона. Мышечный тонус диффузно снижен. Достоверно оценить чувствительность не представляется возможным. Координаторные пробы выполняла неуверенно с двух сторон.

При нейровизуализации (спиральная компьютерная томография головного мозга) в области подкорковых ядер слева определялся гиподенсивный участок с нечеткими контурами, примерными размерами 11 × 9 мм. На остальном уровне участков с патологической плотностью в веществе головного мозга не обнаружено. Заключение: дифференциальный диагноз между сосудистыми и воспалительными изменениями слева в области подкорковых ядер.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) (рис. 3): в глубинных отделах обоих полушарий симметрично по обе стороны от третьего желудочка в области базальных ядер и белом веществе выявляются участки измененного МР-сигнала, слева размерами 12 × 7 мм, справа – 17 × 8 мм. Третий желудочек на этом уровне подавлен. Выявленные участки неправильной формы, с нечеткими, неровными контурами. МР-сигнал гиперинтенсивный на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ) и в программе dark fluid и изоинтенсивный на T1 ВИ. Выявленные очаги с признаками нарушения диффузии – гиперинтенсивные в программе DWI. Заключение: МР-картина очаговых изменений в глубинных отделах обоих полушарий на уровне третьего желудочка. Проведен дифференциальный диагноз с аутоиммунным энцефалитом, дебютом демиелинизирующего заболевания. С целью исключения нейроинфекции проведена люмбальная пункция – воспалительных изменений не выявлено, проанализированы гормоны щитовидной железы. Для исключения бессудорожной эпиактивности у пациентки с нарушением уровня со-

знания выполнена электроэнцефалограмма (ЭЭГ): основной ритм покоя преимущественно дезорганизован, эпизоды альфа-ритма сменяются периодами ускорения и замедления корковой ритмики; регистрируются единичные разряды эпилептиформной активности продолжительностью от 0.5 до 10 секунд.

Первичной диагностической концепцией стал лейкоэнцефалит, осложненный бессудорожным эписиндромом. По результатам анализа совокупности полученных результатов была диагностирована сосудистая патология. Проведение расширенного нейровизуализационного обследования, включая МРТ, и других методов обследования [1] позволило диагностировать ишемические изменения обоих полушарий головного мозга по типу «бабочка» в бассейне артерии Першерона.

За время стационарного лечения получала противосудорожную, антиагрегантную, противоотечную, гипотензивную, нейрометаболическую, пульс-терапию. Были проведены занятия с инструктором по лечебной физкультуре, логопедом.

При наблюдении отмечается положительная динамика: появилась речевая продукция, уменьшились явления сомноленции (охотно вступала в разговор, выполняла инструкции). Больная стала активнее, себя полностью обслуживала. Увеличилась двигательная активность, ходила в пределах отделения.

В дальнейшем с сохраняющейся эпиактивностью по ЭЭГ проводили подбор дозы антиконвульсантов. В ходе дальнейшего обследования, направленного на определение генеза ишемического инсульта, выявлен дефект межпредсердной перегородки, функциональная значимость которого подтверждена по результатам ультразвукового теста с эхоконтрастированием. Больной проведена установка интродьюсера.

Данный клинический случай продемонстрировал развитие инфаркта мозга в артерии Першерона на фоне дефекта межпредсердной перегородки. С учетом редкости случаев неврологические симптомы и данные нейровизуализации не всегда вовремя и верно диагностируются. Рекомендовано проведение нейровизуализации с ангиографическими методами исследования, что в совокупности со всеми данными позволяет назначить своевременное лечение [2, 3, 6, 7].

Литература

1. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology // *Z. Neurol.* – 1973. – V. 205. – №. 1. – P. 1–13. DOI: 10.1007/BF00315956.
2. Хасанов И.А. Ишемический инсульт в бассейне задних мозговых артерий: проблемы диагностики, лечения // *Практическая медицина.* – 2013. – Т. 1–2. – №. 69. – С. 130–134. [Khasanov I.A. Ischemic stroke in a system of posterior cerebral arteries: problems of diagnosis and treatment. 2013. – V. 1–2. – №. 69. – P. 130–134. In Russian].
3. Sandvig A. et al. Artery of Percheron infarction: a case report // *J Med Case Rep.* – 2017. – V. 11. – №. 1. – P. 221. DOI: 10.1186/s13256-017-1375-3.

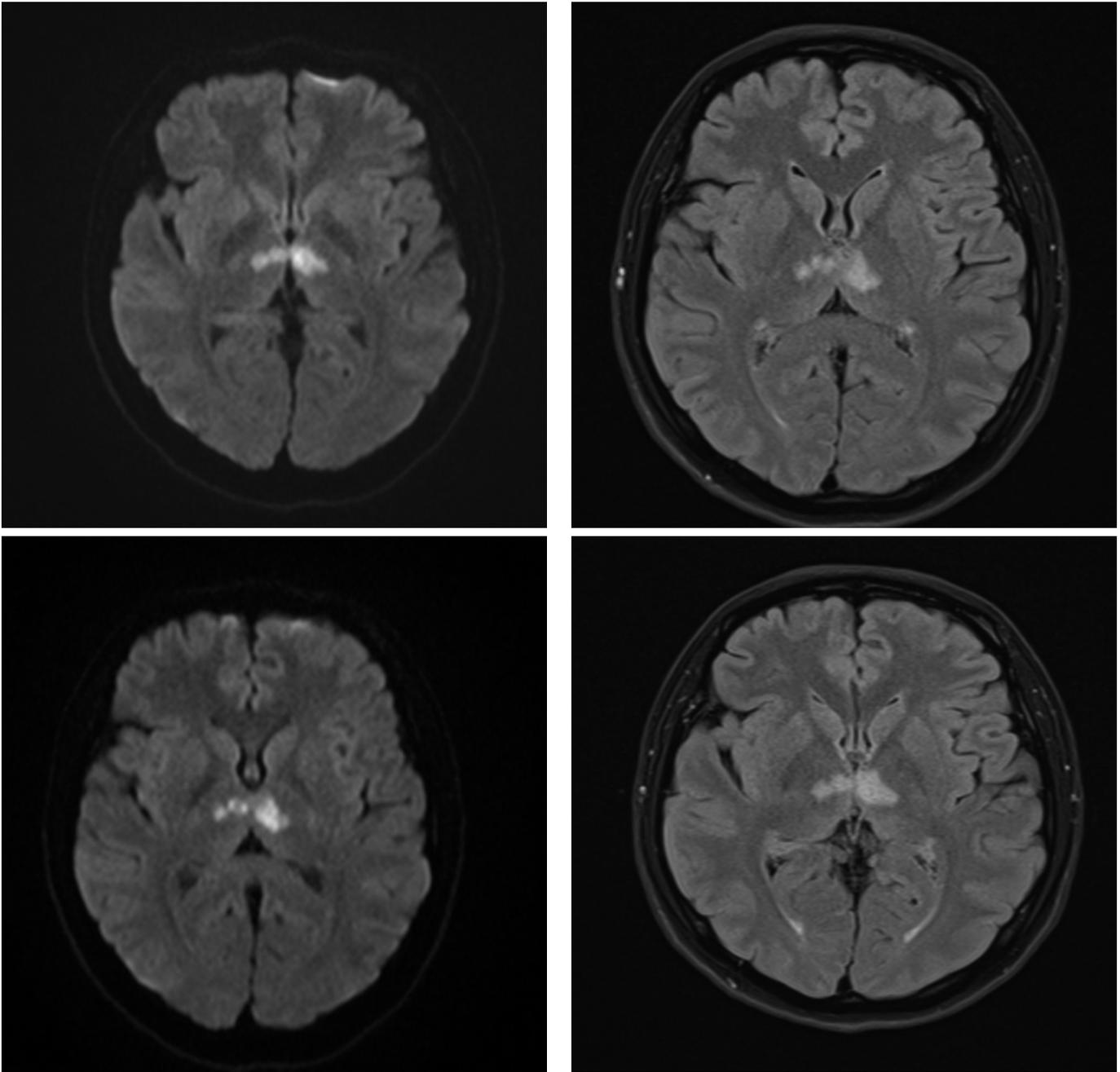


Рис. 3. МРТ головного мозга, режим DWI (на снимках лакунарные инфаркты – острая ишемия в параимедиальных отделах таламуса с двух сторон – бабочковый (баттерфляй) инсульт)

4. Титов А.В. и др. Таламический ишемический инсульт вследствие окклюзии артерии Першерона // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101. – №. 2. – С. 121–125. [Titov A.V. Thalamic ischemic stroke as a result of the occlusion of the artery of Percheron // J Radiol Nucl Med. – 2020. – V. 101. – № 2. – P. 121–125. (In Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract41827.
5. Lamot U. et al. Artery of Percheron infarction: review of literature with a case report // Radiol Oncol. – 2015. – V. 49. – №. 2. – P. 141–146. DOI: 10.2478/raon-2014-0037.
6. Фурсова Л.А. и др. Таламические инфаркты в бассейне артерии Percheron: клиника и диагностика // Международный неврологический журнал. – 2013. – Т. 55. – №. 1. – С. 25–32. [Fursova L.A. et al. Thalamic infarcts in the system of artery of Percheron: clinical picture and diagnosis // International neurological journal. – 2013. – V. 55. – №. 1. – P. 25–32 (In Russian)].
7. Шмырев В.И. и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике цереброваскулярной патологии // Врач. – 2011. – №. 7. – С. 2–4. [Shmyrev V.I. et al. Perfusion computer tomography in the diagnosis of cerebrovascular pathology // Vrach. – 2011. – № 7. – P. 2–4. (In Russian)].

Х ЮБИЛЕЙНЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



Мероприятие состоялось в Астане 28 июня – 1 июля 2023 г. Столица Казахстана в 10-й раз стала центром встречи радиологов многих стран Европы, Азии, Америки для совместного обсуждения наиболее злободневных вопросов диагностической и интервенционной радиологии. Представители более 20 стран приехали в Астану, чтобы принять участие в работе этого международного радиологического конгресса.

Делегация Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента (далее – Академия) была представлена сотрудниками кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии и кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики – в работе форума приняли участие профессор Александр Васильевич Зубарев, доцент Наталья Юрьевна Маркина и профессор Вероника Евгеньевна Гажонова.

На форуме было объявлено об открытии Международного радиологического университета имени профессора Жангали Хамзабаевича Хамзабаева, родоначальника радиологии Казахстана, большого друга и соратника нашей Академии.

Профессора А.В. Зубарев и В.Е. Гажонова на торжественном открытии форума вручили памятные подарки и официальные приветствия от нашей Академии мировому лидеру радиологии, президенту Казахстанского радиологического общества, заслуженному деятелю Республики Казахстан, профессору Раушан Ибжановне Рахимжановой и президенту конгресса профессору Таирхану Бекполатовичу Даутову.

Евразийский форум радиологов стал значимым событием для лучевых диагностов в обмене опытом. Основное внимание было уделено лучевой диагностике онкологических, сердечно-сосудистых, легочных и других социально значимых заболеваний.



Профессор А.В. Зубарев выступил на первом пленарном заседании форума. Его доклад «Рак или киста почки, достаточно ли КТ?» вызвал большой интерес и живые обсуждения в рамках конгресса.

На специальном заседании Казахстанского радиологического общества и Российского общества рентгенологов и радиологов был представлен доклад профессора В.Е. Гажоновой, посвященный проблеме персонализированного подхода к диагностике рака молочной железы. В рамках форума состоялся уникальный мастер-класс профессора В.Е. Гажоновой, посвященный автоматизированному ультразвуковому исследованию молочных желез. В режиме реального времени были проведены диагностические исследования молочных желез с применением уникального компьютерного оборудования. С помощью рабочей станции были проведены анализ и точная диагностика раннего рака молочных желез у нескольких пациентов. Во время этого мастер-класса участники форума в интерактивной беседе смогли лично задать вопросы профессору и получить экспертное мнение по данной проблеме.

Результаты работы кафедр Академии и врачей Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ также были представлены доцентом Н.Ю. Маркиной, продемонстрировавшей возможности ультразвукового исследования кожи в косметологии и онкодерматологии. Особое внимание было уделено приоритету наших исследований в данной области.

В этом году благодаря сотрудничеству с Азиатско-Океанской школой радиологов была организована совместная сессия с Казахстанским радиологическим обществом, посвященная педиатрической радиологии.



Наша делегация приняла участие в работе сессии Кореяско-Казахстанского дружественного симпозиума по кардиоваскулярной радиологии и сессии Международной федерации экстренной радиологии.

Одним из самых заметных событий форума было очередное совместное заседание представителей Международного агентства по атомной энергии и Казахстанского радиологического общества.

Особо следует отметить сессию молодых радиологов. В этом году формат сессии проходил в виде разбора необычных и интересных клинических случаев в практике врача-радиолога (Quiz), где студенты-медики и молодые радиологи решали трудные диагностические задачи.

Участники и организаторы X юбилейного Евразийского радиологического форума выразили благодарность руководству нашей Академии за поддержку и представление интересных докладов. Все это укрепляет дружбу и сотрудничество между врачами разных стран.

Заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА», д.м.н., профессор, главный внештатный специалист ГМУ Управления делами Президента РФ по лучевой и инструментальной диагностике, заслуженный врач РФ А.В. Зубарев

Федеральное государственное
бюджетное учреждение дополнительного
профессионального образования

«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

Управления делами Президента Российской Федерации

(ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

55 ЛЕТ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

- ординатура, аспирантура;
- повышение квалификации;
- профессиональная переподготовка;
- профессиональное обучение среднего медицинского персонала.

В ФГБУ ДПО «ЦГМА» 19 кафедр, на которых под руководством около 300 высококвалифицированных специалистов ежегодно обучаются более 5000 человек. Практика проходит в знаменитых клинических базах, куда помимо стационаров и поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации входят многие лечебные учреждения Департамента здравоохранения г. Москвы и Московской области и передовые научно-исследовательские институты Минздрава России

КАФЕДРЫ АКАДЕМИИ:

- **анестезиологии и реаниматологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Игорь Николаевич Пасечник;
- **внутренних болезней и профилактической медицины**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Ольга Михайловна Масленникова;
- **гастроэнтерологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Олег Николаевич Минушкин;
- **дерматовенерологии и косметологии**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Лариса Сергеевна Круглова;
- **лучевой диагностики и лучевой терапии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Александр Васильевич Зубарев;
- **неврологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Владимир Иванович Шмырев;
- **онкологии**, зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Евгеньевич Хатков;
- **организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского страхования и государственного контроля в сфере здравоохранения**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Ольга Владимировна Кривонос;
- **оториноларингологии**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Юрий Юрьевич Русецкий;
- **психиатрии**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Марина Антиповна Самушия;
- **рентгенологии и ультразвуковой диагностики**, зав. кафедрой – к.м.н., доцент Эдуард Геннадьевич Кошелев;
- **семейной медицины и терапии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Светлана Алексеевна Чорбинская;
- **скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Валерий Владимирович Бояринцев;
- **стоматологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Марина Владленовна Козлова;
- **терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Дмитрий Александрович Затеищikov;
- **травматологии и ортопедии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Сергей Ильсуверович Гильфанов;
- **урологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Сергей Петрович Даренков;
- **физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Елена Викторовна Гусакова;
- **хирургии с курсом эндоскопии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии Евгений Иванович Брехов

