

# КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 4, 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

## 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)  
**Алексин Б.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алехин М.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алферов С.М.**, д.м.н. (Москва)  
**Баранова Н.Н.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Баранов 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)  
**Гончаров С.Ф.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Городниченко А.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Григорьев А.И.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Давыдов М.И.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Даренков С.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Девяткин А.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Дежурный Л.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Жестовская С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Закарян Н.В.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Зарубина Е.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Затейщиков Д.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зубарев А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Иванов А.М.**, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
(Санкт-Петербург)  
**Иванов И.В.**, д.м.н. (Москва)  
**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)

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@cgma.su  
Web: www.kremlin-medicine.ru  
Зав редакцией: А.П. Якушеноква.  
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

# KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

№ 4, 2023

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

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

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

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

Kremljovskaya Medicina. Clinicheskyy 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@cgma.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

## № 4, 2023

### Original article

I.O. Pohodenko-Chudakova, D.S. Baturо

- 5** FREQUENCY AND STRUCTURE OF FOREIGN BODIES IN THE MAXILLARY SINUS AS ONE OF THE CAUSES OF CHRONIC ODONTOGENIC SINUSITIS

*E.P. Merkulova, A.G. Kobakhidze,  
E.V. Matveychik, N.A. Savrasova*

- 8** CLASSIFICATION OF CHRONIC RHINOSINUSITIS EPOS-20 WITH REGARD TO THE IMPROVEMENT OF THE NATIONAL CLINICAL PROTOCOL

*V.S. Fomenko, N.V. Shuldeshova, M.M. Stepanov,  
N.B. Tarabarina, Yu.Yu. Titarova, S.V. Zhuravlev,  
V.N. Ardashev, V.V. Boyarintsev*

- 14** PREDICTION OF OUTCOMES AND EFFICIENCY OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH HOSPITAL MYOCARDIAL INFARCTION

*A.V. Nagovitsyn, E.M. Novikov, I.V. Nosko, D.A. Prilutsky,  
O.V. Zavyalov, V.N. Ardashev, V.V. Boyarintsev*

- 18** HEART RATE VARIABILITY IN VIRAL PNEUMONIA

*V.A. Avkhimenko, A.B. Trivozhenko*

- 22** DIAGNOSTIC POTENTIALS OF BICYCLE-EXERCISE STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY ADDED WITH THE ASSESSMENT OF LOADED VASOMOTION FUNCTION

*N.A. Kudryavtseva, S.A. Chorbinskaya, A.V. Devyatkin,  
G.A. Baryshnikova, E.A. Kolpakov, M.A. Samushiya,  
S.M. Kryzhanovskiy, I.K. Iosava, E.V. Schepkina*

- 28** PECULIAR FEATURES OF THE COVID-19 CLINICAL COURSE IN PEOPLE OF OLDER AGE GROUPS

*O.A. Korovin, A.V. Alyasova, D.V. Novikov, Kh. Ariua,  
N.V. Krasnogorova, V.V. Novikov*

- 37** ASSESSMENT OF mRNA *FOXP3* LEVELS IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

*N.V. Butorina, Ja.M. Vakhrushev*

- 42** EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE TREATMENT STRATEGIES IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE INCLUDING BALNEOTHERAPY AND REHABILITATION IN SANATORIUMS AND HEALTH-RESORTS

# СОДЕРЖАНИЕ

## № 4, 2023

### Оригинальная статья

И.О. Походенько-Чудакова, Д.С. Батуро

- 5** ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ИНОРОДНЫХ ТЕЛ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ КАК ОДНОЙ ИЗ ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО СИНУСИТА

*Е.П. Меркулова, А.Г. Кобахидзе,  
Е.В. Матвейчик, Н.А. Саврасова*

- 8** КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА EPOS-20 С ПОЗИЦИИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА

*В.С. Фоменко, Н.В. Шульдешова, М.М. Степанов,  
Н.Б. Тарабарина, Ю.Ю. Титарова, С.В. Журавлев,  
В.Н. Ардашев, В.В. Бояринцев*

- 14** ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

*А.В. Наговицын, Е.М. Новиков, И.В. Носко, Д.А. Прилуцкий,  
О.В. Завьялов, В.Н. Ардашев, В.В. Бояринцев*

- 18** ВАРИАбельность СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ

*В.А. Авхименко, А.Б. Тривоженко*

- 22** ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ, ДОПОЛНЕННОЙ ОЦЕНКОЙ НАГРУЗОЧНОЙ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ

*Н.А. Кудрявцева, С.А. Чорбинская, А.В. Девяткин,  
Г.А. Барышникова, Е.А. Колпаков, М.А. Самушия,  
С.М. Крыжановский, И.К. Иосава, Е.В. Щепкина*

- 28** ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

*О.А. Коровин, А.В. Алясова, Д.В. Новиков, Х. Ариуа,  
Н.В. Красногорова, В.В. Новиков*

- 37** ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ мРНК *FOXP3* В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Н.В. Буторина, Я.М. Вахрушев*

- 42** ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ С ПЕРСПЕКТИВОЙ ИХ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ УСЛОВИЯХ

# СОДЕРЖАНИЕ

## № 4, 2023

Ф.Х. Бак, А.М. Билый, Д.Ю. Будко, В.Н. Сысоев

- 46** ОЦЕНКА АДАПТИРОВАННОСТИ К УСЛОВИЯМ ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКИ ВЬЕТНАМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО УРОВНЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Н.А. Ковтун, А.В. Миронов, И.А. Редько, Ю.Ю. Титарова, М.Б. Базарова, В.В. Бояринцев

- 49** ДВУХЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕМЕНТНОГО СПЕЙСЕРА С ВАНКОМИЦИНОМ *IN VITRO*

И.И. Радыш, Л.С. Круглова, М.Б. Базарова, В.В. Бояринцев

- 52** ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВОЙ СИСТЕМЫ В ЗОНЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ

С.Ю. Долгих, А.Г. Стенько, Н.В. Грязева

- 56** ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОБЛАСТИ АТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ

### Лекция

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

- 59** ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ В ДЕТСКОЙ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова

- 66** СИНДРОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛГИИ

### Обзорная статья

В.В. Петрова, А.В. Хан, С.Е. Назарян, П.А. Шулепов, М.С. Петрова

- 69** ПРИМЕНЕНИЕ ИЗОКИНЕТИЧЕСКИХ ДИНАМОМЕТРОВ В РЕАБИЛИТАЦИИ И ВОССТАНОВЛЕНИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ТРАВМ И ОПЕРАЦИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Т.И. Сашкина, И.В. Салдусова, О.В. Зайченко, Д.К. Фасхутдинов, Д.Э. Звайгзне

- 73** АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СТОМАТОЛОГИИ. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

# CONTENTS

## No 4, 2023

F.H. Bak, A.M. Biliy, D.Uy. Budko, V.N. Sysoev

- 46** ASSESSMENT OF THE ADAPTABILITY OF MEMBERS OF THE VIETNAM SOCIALIST REPUBLIC ARMED FORCES TO MILITARY AND PROFESSIONAL ACTIVITIES BY PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THEIR FUNCTIONAL STATE

N.A. Kovtun, A.V. Mironov, I.A. Redko, Yu.Yu. Titarova, M.B. Bazarova, V.V. Boyarintsev

- 49** A TWO-YEAR TRIAL ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEMENT SPACERS WITH VANCOMYCIN *IN VITRO*

I.I. Radysh, L.S. Kruglova, M.B. Bazarova, V.V. Boyarintsev

- 52** DYNAMICS OF MICROCIRCULATORY TISSUE PARAMETERS OF THE KNEE JOINT DURING COMPREHENSIVE MEDICAL REHABILITATION AFTER THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

S.Yu. Dolgikh, A.G. Stenko, N.V. Gryazeva

- 56** ASSESSMENT OF THE MICROCIRCULATION IN ATROPHIC SCARS

### Lecture

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

- 59** PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING IN PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

M.Yu. Maksimova, V.Yu. Sazonova

- 66** FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN SYNDROME

### Review

V.V. Petrova, A.V. Khan, S.E. Nazaryan, P.A. Shulepov, M.S. Petrova

- 69** ISOKINETIC DYNAMOMETERS IN THE REHABILITATION AND RECOVERY OF HIGHLY QUALIFIED ATHLETES AFTER KNEE JOINT INJURIES AND SURGERIES

T.I. Sashkina, I.V. Saldusova, O.V. Zaichenko, D.K. Faskhutdinov, D.E. Zvaigzne

- 73** ASSESSMENT OF DATA ON THE CURRENT APPLICATION OF HYALURONIC ACID IN DENTISTRY. POSSIBLE COMPLICATIONS

# CONTENTS

## No 4, 2023

A.B. Kozokaru, A.M. Azhigova, E.S. Larkina

- 78** ASSESSMENT OF BRAIN FUNCTIONAL CHANGES BY ELECTROENCEPHALOGRAM IN COGNITIVE IMPAIRMENT

G.Yu. Belyaev, E.G. Koshelev, A.A. Egorov, E.V. Esin

- 84** RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA

### Clinical case

A.V. Kotovskaya, A.V. Devyatkin

- 91** PRIMARY HERPESVIRUS INFECTION UNDER THE MASK OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

A.V. Kubyshkin, G.M. Salieva, I.I. Fomochkina, A.V. Kamysheva

- 95** A CLINICAL CASE OF OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN *BRCA2* AND *CHEK2* GENES

V.E. Barinov, S.V. Zhuravlev, A.A. Kashezheva, D.E. Kutepov, N.I. Litvinov, V.A. Lyanenko, A.V. Nagovitsyn, S.A. Novoselova, V.G. Pasko, E.N. Shhuplova

- 99** ГИПОКАЛЕМИЧЕСКАЯ МИОПАТИЯ: А РЕДКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО АЛЬДОСТЕРОНИЗМА

### Miscellaneous

T.T. Aliev, I.V. Vdovina, I.K. Iosava, S.M. Kryzhanovskiy, M.A. Berestovoy, E.V. Esin, M.A. Samushia

- 104** REGISTRATION OF THE RESULTS OF INTELLECTUAL ACTIVITY IN AN ORGANIZATION

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

## № 4, 2023

А.Б. Кожокару, А.М. Ажигова, Е.С. Ларкина

- 78** ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Г.Ю. Беляев, Э.Г. Кошелев, А.А. Егоров, Е.В. Есин

- 84** ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

### Клинический случай

А.В. Котовская, А.В. Девяткин

- 91** ПЕРВИЧНАЯ ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОД МАСКОЙ СИНДРОМА ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

А.В. Кубышкин, Г.М. Салиева, И.И. Фомочкина, А.В. Камышева

- 95** КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *BRCA2* И *CHEK2*

В.Е. Баринov, С.В. Журавлев, А.А. Кашежева, Д.Е. Кутепов, Н.И. Литвинов, В.А. Ляненко, А.В. Наговицын, С.А. Новоселова, В.Г. Пасько, Е.Н. Щуплова

- 99** ГИПОКАЛИЕМИЧЕСКАЯ МИОПАТИЯ: РЕДКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО АЛЬДОСТЕРОНИЗМА

### Разное

Т.Т. Алиев, И.В. Вдовина, И.К. Иосава, С.М. Крыжановский, М.А. Берестовой, Е.В. Есин, М.А. Самушиа

- 104** ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ОРГАНИЗАЦИИ

Подписано в печать 30.10.2023 г.

Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Уч.-изд. листов 14.1. Усл.-печ. листов 13.5. Тир. 1000.

Зак. 24-Z-0010.

Полиграфическое исполнение журнала —

ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

## ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ИНОРОДНЫХ ТЕЛ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ КАК ОДНОЙ ИЗ ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО СИНУСИТА

И.О. Походенько-Чудакова\*, Д.С. Батуро

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

## FREQUENCY AND STRUCTURE OF FOREIGN BODIES IN THE MAXILLARY SINUS AS ONE OF THE CAUSES OF CHRONIC ODONTOGENIC SINUSITIS

I.O. Pohodenko-Chudakova\*, D.S. Baturо

Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

\* E-mail: ip-c@yandex.ru

### Аннотация

**Цель** – проанализировать частоту и структуру инородных тел верхнечелюстной пазухи (ВЧП) как одной из основных причин хронического синусита и определить направления разработки медицинских профилактических мероприятий. **Материалы и методы.** Проведен анализ протоколов операции по поводу инородных тел челюстно-лицевой области у 80 пациентов 18–70 лет. Данные обрабатывали статистически. **Результаты.** Пациенты с инородными телами ВЧП были распределены на три группы: молодые люди (18–44 года) – 35 (74.4%) человек; лица среднего возраста (45–59 лет) – 10 (21.3%) человек; лица пожилого возраста (60–74 года) – 2 (4.3%) человека. Правый синус был поражен у 53.2% пациентов, левый – у 46.8%. Из инородных тел преобладали пломбирочный материал (53.2%) и зуб и его части, суммарная доля которых составляла 38.3%. Присутствие в ВЧП таких инородных тел способствует развитию хронического воспалительного процесса, а склероз и утолщение слизистой оболочки синуса, развившиеся вследствие хронического воспаления, следует рассматривать как предраковое поражение. К факторам, предрасполагающим к малигнизации, относят хронические синуситы ВЧП с образованием полипов. **Заключение.** Результаты доказывают необходимость совершенствования известных и разработки новых методов эндодонтического и хирургического лечения моляров и премоляров верхней челюсти, что является профилактикой онкологической патологии верхнечелюстного синусита и имеет социально-экономическое значение.

**Ключевые слова:** одонтогенный верхнечелюстной синусит, инородное тело, верхнечелюстная пазуха, хронический синусит.

### Abstract

**Purpose.** To analyze the frequency and structure of foreign bodies in the maxillary sinus (MS) as one of the main causes of chronic sinusitis and to determine directions for the development of medical preventive measures. **Material and methods.** The researchers have analyzed protocols of surgical interventions in case of foreign bodies in the maxillofacial region in 80 patients, aged 18–70. The obtained data were processed statistically using Statistica 10.0. **Results.** Patients with foreign bodies in MS were divided into 3 groups: 35 young people, aged 18–44 y.o., 74.4%; 10 middle-aged people, aged 45–59 y.o., 21.3%; 2 elderly patients, aged 60–74 y.o., 4.3%. The right sinus was affected in 53.2% of patients, and the left one – in 46.8%. Foreign bodies were: 53.2% filling material and tooth and its parts prevailed, the total proportion of which was 38.3%. At the same time, it is known that foreign bodies in MS contribute to the development of chronic inflammatory process; sclerosis and sinus mucosa thickening, developed as a result of chronic inflammation, should be considered as a precancerous lesion. Moreover, the factors predisposing to malignancy include chronic MS sinusitis with the formation of polyps. **Conclusion.** The obtained results have proven the need to improve known and to develop new techniques for endodontic and surgical treatment of molars and premolars of the upper jaw, which could prevent the development of oncologic pathology in the maxillary sinusitis which has a socio-economic significance.

**Keywords:** odontogenic maxillary sinusitis, foreign body, maxillary sinus, chronic sinusitis.

**Ссылка для цитирования:** Походенько-Чудакова И.О., Батуро Д.С. Частота и структура инородных тел верхнечелюстной пазухи как одной из причин хронического одонтогенного синусита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 4: 5–7.

Заболевания полости носа и его придаточных пазух являются наиболее распространенными из общего числа патологических процессов дыхательных путей [1, 2]. При этом 5–15% взрослого населения имеют одну из форм синусита [3]. В то же время эпидемиологические исследования свидетельствуют о трехкратном увеличении заболеваемости синуситом в мире в течение последнего десятилетия [4]. При этом исследователи отмечают рост частоты заболевания на 1.5–2.0% ежегодно [5].

Из общего числа синуситов всех этиологий частота одонтогенных процессов составляет 26–40% [6]. Ситуацию усугубляет то, что данное заболевание наиболее часто поражает лиц трудоспособного возраста и занимает значительную долю в практической деятельности врача – стоматолога-хирурга.

Каждый из перечисленных факторов, как и все они в совокупности, указывают на актуальность темы предпринятого исследования и обосновывают целесообразность его выполнения. **Цель исследования** – проанализировать частоту и структуру инородных тел верхнечелюстной пазухи (ВЧП) как одной из основных причин хронического синусита и определить направления разработки медицинских профилактических мероприятий.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование протоколов оперативных вмешательств по поводу инородных тел челюстно-лицевой области у пациентов, проходивших лечение в условиях стационара многопрофильной клинической больницы в течение одного

Распределение пациентов с инородными телами ВЧП по половому признаку и возрастным группам, рекомендованным ВОЗ

Группа по возрасту	Женщины			Мужчины		
	Всего	Доля от общего числа выборки (n = 80), %	Доля от общего числа лиц с инородным телом (n = 47), %	Всего	Доля от общего числа выборки (n = 80), %	Доля от общего числа лиц с инородным телом (n = 47), %
Молодой возраст (18–44 года)	24	30	51.1	11	13.8	23.4
Средний возраст (45–59 лет)	7	8.8	14.8	3	3.7	6.4
Пожилой возраст (60–74 года)	2	2.5	4.3	0	0.0	0.0

Таблица 2

Латерализация патологического процесса, связанного с инородным телом ВЧП, в зависимости от принадлежности к полу

ВЧП	Женщины			Мужчины		
	Всего	Доля от общего числа выборки (n = 80), %	Доля от общего числа лиц с инородным телом (n = 47), %	Всего	Доля от общего числа выборки (n = 80), %	Доля от общего числа лиц с инородным телом (n = 47), %
Правая	17	21.3	36.2	8	10.0	17.0
Левая	18	22.5	38.3	4	5.0	8.5

Таблица 3

Частота встречаемости различных инородных тел ВЧП на основании проанализированной выборки пациентов

Инородные тела	Число наблюдений	Доля от общего числа выборки (n = 80), %	Доля от общего числа лиц с инородным телом (n = 47), %
Зуб	5	6.3	10.6
Корень зуба	13	16.3	27.7
Эндодонтический инструмент (обломки)	1	1.2	2.1
Дренажи из перчаточной резины	1	1.2	2.1
Дентальные имплантаты	2	2.5	4.3
Пломбировочный материал	25	31.3	53.2

календарного года. Всего в выборке было проанализировано 80 медицинских карт. Возраст пациентов, чьи карты были отобраны для ретроспективного анализа, варьировал в пределах 18–70 лет. Распределение по полу было следующим: женщины – 51 (63.8%), мужчины – 29 (36.2%).

Исследование было проведено в соответствии с биоэтическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований (2000, с поправками от 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Были приняты все необходимые меры для обеспечения анонимности пациентов.

Полученные данные обрабатывали статистически с применением описательных статистических методов и пакетов прикладных программ Statistica 10.0 (Version 10-Index, лицензия № СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США), Excel 2007.

## Результаты

Из общего числа пациентов, проходивших лечение по поводу инородных тел челюстно-лицевой области, доля лиц с инородными телами ВЧП составляла 47 (58.8%) человек. Распределение по полу было следующим: женщины – 33 (70.2%), мужчины – 14 (29.8%).

Анализируемые пациенты соответствовали распределению в три возрастные группы, рекомендованные Всемирной органи-

зацией здравоохранения (ВОЗ) [7]: молодые люди (18–44 года) – 35 человек (74.4%); лица среднего возраста (45–59 лет) – 10 (21.3%) человек; люди пожилого возраста (60–74 года) – 2 (4.3%) человека. Причем 44 (94.0%) пациента были лицами трудоспособного возраста. Из указанного числа пациентов женщин фертильного возраста, определенного по ВОЗ [8], было 23 (48.9%). Лица призывного возраста, что определено из числа лиц выборки с инородными телами ВЧП, составили 11 (23.4%) человек. Все указанные факты свидетельствуют о социальной значимости вопроса, что согласуется с сообщениями А.И. Яременко и соавт. (2015) и С. Карпищенко и соавт. (2018) [3, 9].

Распределение пациентов анализируемой выборки лиц с инородными телами ВЧП по указанным возрастным группам в зависимости от принадлежности к полу представлено в табл. 1.

Латерализация патологического процесса в ВЧП, связанного с инородным телом, была представлена следующим образом: правый синус был поражен у 25 (53.2%), левый – у 22 (46.8%) пациентов.

Распределение пациентов с инородными телами ВЧП и латерализацией патологического процесса в зависимости от принадлежности к полу представлено в табл. 2. Острый процесс был отмечен у 6 (12.8%) пациентов, хронический – у 41 (81.2%) пациента.

Следует указать, что частота констатации хронического верхнечелюстного синусита была более чем в 6.5 раза выше, чем острого процесса.

Число инородных тел в пораженной ВЧП отличалось у пациентов. Одно инородное тело констатировали у 40 (85.1%), два – у 5 (10.6%), три – у 3 (4.3%) пациентов.

При этом сами инородные тела были различными: зуб и его части, эндодонтический инструментарий, дренажи, дентальные имплантаты, пломбировочный материал. Частота констатации перечисленных инородных тел, диагностированных при помощи лучевых методов исследования и верифицированных интраоперационно, представлена в табл. 3.

Стоит отметить, что из инородных тел ВЧП преобладают пломбировочный материал – 25 (53.2%) и зуб и его части – 18 (38.3%) случаев. Следует подчеркнуть, что все факты присутствия инородного тела в ВЧП у пациентов выборки могут быть расценены как ятрогенные, что на 34.3% выше, чем показатель, представленный Y. Matsumoto и соавт. (2015) [10]. При этом известно: присутствие в ВЧП таких инородных тел, как зуб и его составные части и пломбировочный материал, способствует развитию хронического воспалительного процесса, что неоднократно доказано в эксперименте и клинической практике [11–13]. Ситуацию усугубляет то, что склероз и утолщение слизистой оболочки ВЧП, развившиеся вследствие хронического

воспаления, следует рассматривать как предракое поражение [3]. Причем к факторам, предрасполагающим к малигнизации, относят хронические синуситы ВЧП с образованием полипов [14], что наиболее характерно при одонтогенном хроническом синусите с инородным телом – пломбирочным материалом, локализованным в ВЧП [13].

В качестве инородных тел ВЧП среди зубов преобладали моляры, составившие 30 (63.8%) случаев, из них зубы 1.8 и 2.8 – у 4 (8.5%); 1.7 и 2.7 – у 4 (8.5%); 1.6 и 2.6 – у 22 (46.8%) пациентов. Премоляры как инородные тела ВЧП выявлены у 4 (8.5%) пациентов, из них 1.5 и 2.5 – у 1 (2.1%) пациента, 1.4 и 2.4 – у 3 (6.4) пациентов. Доля инородных тел ВЧП из зубов фронтальной группы отмечена у 1 (2.1%) пациента и была представлена резцом 2.1. В 12 (25.6%) наблюдениях точно определить групповую принадлежность зуба в качестве инородного тела ВЧП не представилось возможным.

В то же время перфорация ВЧП и свищи ВЧП были констатированы соответственно у 12 (25.5%) и 9 (19.2%) пациентов и суммарно составили 21 (44.7%) случай, что на 5.7% превышает показатель, приведенный А.К. Иорданишвили и соавт. (2013) [15].

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования известных и разработки новых методов как эндодонтического, так и хирургического (операции удаления зуба) лечения, а также методик преподавания указанных разделов на стоматологических факультетах и факультетах повышения квалификации и переподготовки кадров. Все указанные меры в совокупности позволят сократить число ятрогенных повреждений ВЧП и в определенной мере будут являться профилактикой развития онкологической патологии.

### Литература

- Сурин А.В. и др. Частота и основные этиологические факторы хронического одонтогенного синусита верхнечелюстной пазухи на современном этапе // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2018. – № 4. – С. 56–65. [Surin A.V. et al. The frequency and the main etiological factors of chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus at the present stage // International Reviews: Clinical Practice and Health. – 2018. – No. 4. – P. 56–65. In Russian].
- Kim S.M. Definition and management of odontogenic maxillary sinusitis // Maxillofac Plast Reconstr Surg. – 2019. – V. 41. – No. 1. – P. 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0196-2>.
- Яременко А.И. и др. Хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Т. 10. – № 5. – С. 834–837. [Jaremenko A.I. et al. Chronic odontogenic maxillary sinusitis: the current state of the problem (Literature review) // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2015. – V. 10. – No. 5. – P. 834–837. In Russian].
- Lim S.-H. et al. Aux-MVNet: auxiliary classifier-based multi-view convolutional neural network for maxillary sinusitis diagnosis on paranasal sinuses view // Diagnostics. – 2022. – V. 12. – No. 3. – P. 736. DOI: [10.3390/diagnostics12030736](https://doi.org/10.3390/diagnostics12030736).
- Походенько-Чудакова И.О. и др. Одонтогенный хронический верхнечелюстной синусит. Новые подходы к прогнозированию и лечению в амбулаторных условиях: монография. – Минск: Изд-во БГУ. – 2020. – 185 с. [Pohodenko-Chudakova I.O. et al. Odontogenic chronic maxillary sinusitis. New approaches to prognosis and treatment in outpatient settings: monograph. – Minsk: Publishing House of BSU. – 2020. – 185 p. In Russian].
- Тимофеев А.А. и др. Гивалекс при профилактике послеоперационных осложнений у пациентов с одонтогенным хроническим гайморитом // Современная стоматология. – 2014. – № 2. – С. 68–73. [Timofeev A.A. et al. Givalex in the prevention of postoperative complications in patients with odontogenic chronic sinusitis // Sovremennaya stomatologiya. – 2014. – No. 2. – P. 68–73. In Russian].
- Милуков В.Е. и др. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 11. – С. 5–11. [Milykov V.E. et al. Criteria for the formation of patients' age groups for medical research // Clinical medicine. – 2015. – V. 93. – No. 11. – P. 5–11. In Russian].
- Жаганова С. и др. Актуальные вопросы состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста // Medicine, Science and Education. – 2023. – № 2. – С. 17–25. [Zhaganova S. et al. Topical issues of reproductive health status of women of fertile age // Medicine, Science and Education. – 2023. – No. 2. – P. 17–25. In Russian]. DOI: [10.24412/1609-8692-2023-2-17-25](https://doi.org/10.24412/1609-8692-2023-2-17-25).
- Карпищенко С. и др. Интраоперационная компьютерная томография при инородных телах верхнечелюстной пазухи // Врач. – 2018. – Т. 29. – № 3. – С. 54–57. [Karpishchenko S. et al. Intraoperative computed tomography for maxillary sinus foreign bodies // Vrach. – 2018. – V. 29. – No. 3. – P. 54–57. In Russian]. DOI: [10.29296/25877305-2018-03-13](https://doi.org/10.29296/25877305-2018-03-13).
- Matsumoto Y. et al. Association between odontogenic infections and unilateral sinus opacification // Auris Nasus Larynx. – 2015. – V. 42. – No. 4. – P. 288–293. DOI: [10.1016/j.anl.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.anl.2014.12.006).
- Ясюкевич В.А. и др. Хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит в практике оториноларинголога // Молодой ученый. – 2018. – Т. 202. – № 16. – С. 78–81. [Jasjukevich V.A. et al. Chronic odontogenic maxillary sinusitis in the practice of an otorhinolaryngologist // Young scientist. – 2018. – V. 202. – No. 16. – P. 78–81. In Russian].
- Походенько-Чудакова И.О. и др. Динамика морфологических изменений при моделировании хронического синусита верхнечелюстной пазухи в эксперименте // Медицинский журнал. – 2018. – Т. 64. – № 2. – С. 72–75. [Pohodenko-Chudakova I.O. et al. Dynamics of morphological changes when modeling chronic sinusitis of the maxillary sinus in the experiment // Medical Journal. – 2018. – V. 64. – No. 2. – P. 72–75. In Russian].
- Сурин А.В. и др. Оценка качества экспериментальной модели хронического синусита верхнечелюстной пазухи на основе морфометрических данных // Украинский журнал медицины, біології та спорту. – 2018. – Т. 3. – № 2 (11). – С. 32–37. [Surin A.V. et al. Evaluation of the experimental model quality of the chronic sinusitis of the maxillary sinus based on morphometry data // Ukr. Journal of Medicine, Biology and Sport. – 2018. – V. 3. – No. 2 (11). – P. 32–37. In Russian]. DOI: [10.26693/jmbs03/02/032](https://doi.org/10.26693/jmbs03/02/032).
- Насыров В.А. и др. Рак клеток решетчатого лабиринта, основной пазухи с пенетрацией в полость носа и орбиту // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 4. – С. 130–134. [Nasyrov V. et al. Cancer of the cells of the lattice labyrinth, the main sinus with penetration into the nasal cavity and orbit // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2019. – No. 4. – P. 130–134. In Russian].
- Иорданишвили А.К. и др. Возрастные особенности клинического течения одонтогенного верхнечелюстного синусита // Стоматология. – 2013. – Т. 92. – № 5. – С. 25–28. [Iordanishvili A.K. et al. Age associated clinical features of odontogenic maxillary sinusitis // Stomatologiya. – 2013. – V. 92. – No. 5. – P. 25–28. In Russian].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА EPOS-20 С ПОЗИЦИИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА

Е.П. Меркулова<sup>1,4</sup>, А.Г. Кобахидзе<sup>1,4\*</sup>, Е.В. Матвейчик<sup>2</sup>, Н.А. Саврасова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Медицинский центр «Лазарь», Барановичи, Республика Беларусь

<sup>3</sup> ООО «Медицинский центр «Элегия», Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup> ОО «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

## CLASSIFICATION OF CHRONIC RHINOSINUSITIS EPOS-20 WITH REGARD TO THE IMPROVEMENT OF THE NATIONAL CLINICAL PROTOCOL

E.P. Merkulova<sup>1,4</sup>, A.G. Kobakhidze<sup>1,4\*</sup>, E.V. Matveychik<sup>2</sup>, N.A. Savrasova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Medical Center "Lazar", Baranovichi, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Medical Center Elegia, Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup> Association for Oral and Maxillofacial Surgeons of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

\* E-mail: leqsokobaxidze@yahoo.com

### Аннотация

**Цель исследования** – обосновать необходимость дополнения диагностических мероприятий хронического синусита конусно-лучевой компьютерной томографией в национальном протоколе Республики Беларусь. **Материалы и методы.** С учетом жалоб, анамнеза, длительности и клинической картины заболевания, результатов оториноларингологического и стоматологического осмотров, данных клиничко-лабораторного и лучевого обследований сформирована группа из 100 пациентов, прошедших лечение по поводу верхнечелюстного синусита. Проведен сравнительный анализ при гнойном верхнечелюстном синусите риногенного и одонтогенного генеза поражения других околоносовых пазух с клинической характеристикой заболевания. **Результаты.** Хронический верхнечелюстной одонтогенный синусит в 40% случаев сочетается с этмоидитом и в 6% случаев – с фронтитом. Гнойное воспаление лобной пазухи одонтогенного генеза характеризуется малосимптомным агрессивным течением с развитием орбитальных и внутричерепных осложнений. **Заключение.** При любом генезе хронического верхнечелюстного синусита следует выполнять конусно-лучевую компьютерную томографию с анализом состояния всех околоносовых пазух.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, классификация, одонтогенный процесс, околоносовые пазухи, верхнечелюстной синусит.

### Abstract

**Purpose.** To justify the need to supplement the diagnostic measures for chronic sinusitis with cone-beam computed tomography in the national protocol of the Republic of Belarus. **Materials and methods.** A group of patients treated for maxillary sinusitis (n = 100) was formed. To confirm the diagnosis, the following parameters were assessed: complaints, anamnesis, disease duration and clinical picture, results of otorhinolaryngological and dental examination, findings of clinical laboratory tests and radiological examinations. A comparative analysis of purulent rhinogenic and odontogenic maxillary sinusitis and lesions in other paranasal sinuses with clinical characteristics was made. **Results.** Chronic maxillary odontogenic sinusitis is combined with ethmoiditis in 40% and frontitis in 6%. Purulent inflammation of the frontal sinus of odontogenic genesis is characterized by a low-symptomatic and aggressive course with orbital and intracranial complications. **Conclusion.** Cone-beam computed tomography with examination of all paranasal sinuses should be performed in chronic maxillary sinusitis of any genesis.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, classification, odontogenic process, paranasal sinuses, maxillary sinusitis.

*Ссылка для цитирования: Меркулова Е.П., Кобахидзе А.Г., Матвейчик Е.В., Саврасова Н.А. Классификация хронического риносинусита EPOS-20 с позиции совершенствования национального клинического протокола. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 8–13.*

Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний в Республике Беларусь является важным документом теоретической и практической медицины, в основе которого лежат современные представления об этиологии и патогенезе заболевания с использованием доказательной базы эффективности и безопасности современных диагно-

стических и лечебных мероприятий. В Республике Беларусь национальный протокол пересматривается, как правило, один раз в пять лет. В то же время во многих европейских странах создаются рабочие группы, задачей которых является адаптация национальных протоколов с учетом новейших достижений медицины и обсуждений их возможных

изменений один раз в год. Среди мирового сообщества оториноларингологов по предложению международных экспертов закрепился термин «риносинусит». В то же время исследовательские работы последних лет свидетельствуют о росте числа пациентов со смешанным ринодонтотгенным генезом заболевания, что нашло отражение в открытых дискуссиях на международных конференциях последних лет. Важным документом, во многом определяющим современную клиническую работу белорусских врачей, являются Европейские рекомендации по лечению риносинуситов (EPOS – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), опубликованные в журнале *Rhinology* в 2020 г. [1]. Несмотря на то что документ перегружен неоднозначными, порой трудно интерпретируемыми результатами новых знаний в иммунологии воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП), нельзя не оценить коллективный труд интернациональных многопрофильных групп экспертов различных стран. При этом в EPOS-20 сделана попытка структурировать не только фенотипы, но и эндотипы заболевания на основе ассоциаций разных воспалительных паттернов и соответствующих биомаркеров, что с позиции клинического использования классификации сделало ее тяжелой для понимания. И эксперты подчеркивают, что патоморфологические и биологические механизмы воспаления при хроническом риносинусите (ХРС) далеко не полностью осмыслены.

В европейском документе к хронической форме заболевания относят воспалительный процесс длительностью более 12 недель со следующими симптомами: гнойные выделения из носа, боль в области зубов верхней челюсти или лицевая боль, болезненность при пальпации в проекции верхнечелюстной и/или лобной пазухи; ухудшение симптомов острой респираторной вирусной инфекции/ринита после начального улучшения. По-прежнему сделан акцент на необходимости подразделения ХРС на две группы: с полипами и без полипов. Сделан акцент на поиске критериев агрессивного течения заболевания. Отмечено, что при первичном заболевании, как при локализованном, так и диффузном процессе, важно исключить аллергические механизмы патологического процесса и использовать сывороточный периостин в качестве достоверного биомаркера прогнозирования тяжелого течения полипозного ХРС у пациентов с бронхиальной астмой.

В то же время, несмотря на четкое определение заболевания, в современной специальной литературе даны противоречивые ссылки о частоте встречаемости ХРС [2]. Этот факт, по мнению авторов, обусловлен использованием различных диагностических критериев (например, постановка диагноза врачом общей практики на основе результатов анкеты). Действительно, распространенность ХРС, верифицированная эндоскопическими исследованиями, составляет всего лишь 1% [3]. Обобщение статистических исследований в ряде случаев не представляется возможным, так как, например, голландские ученые не подразделяют синусит на острый и хронический [4].

Новым направлением практических рекомендаций на основе доказательной медицины в классификации EPOS-20 является выделение первичного и вторичного синусита. Ведь ХРС является проявлением многих соматических заболеваний: муковисцидоза, синдрома приобретенного иммунодефицита и других иммунокомпromетированных состояний, цилиарной дискинезии, аллергии, бронхиальной астмы [5]. J.Y. Min и соавт. (2015) считают, что без учета

коморбидного фона и факторов риска ХРС, включая генетическую предрасположенность, лечение заболевания малоэффективно [6].

Данная позиция является чрезвычайно актуальной и своевременной. Важно, что в EPOS-20 впервые был определен вторичный односторонний ХРС с диагностикой одонтогенного процесса, мицетомы и опухоли. С точки зрения воспаления верхнечелюстной пазухи (ВЧП) это имеет важную клиническую составляющую, так как объединяет усилия врачей оториноларингологов и стоматологов. Одним из упущений классификации является отсутствие упоминания о кисте ВЧП [7]. Верхнечелюстной синусит (ВЧС) представляет собой серьезную медицинскую проблему. Заболевание встречается в 72% случаев у пациентов, которые принадлежат к возрастной группе 30–50 лет [8]. В связи с распространенностью различных форм кариеса среди трудоспособного населения и организационными трудностями стоматологической службы эта проблема является не только медицинской, но и социально-экономической. В современных литературных источниках обсуждается многообразие причин одонтогенного ВЧС [9]. Американскими исследователями названы следующие причины заболевания: 10% – синус-лифт, 22% – дентальный имплантат, 68% – классические воспалительные дентальные причины. В последние годы причинами заболевания все чаще называют ятрогенные вмешательства (65,7%) [10]. По данным M. Zirk и соавт. (2017), у 22,3% пациентов с ВЧС было обнаружено инородное тело в пазухе [11]. Одной из причин развития одонтогенного и смешанного генеза синусита называют несвоевременное обращение за медицинской помощью. Клиницисты отмечают трудности получения достоверных сведений при сборе анамнеза, относительную невыраженность болевого симптома, в связи с чем возрастает роль лучевых методов диагностики [12].

В Республике Беларусь при проведении диагностических и лечебных мероприятий при хронической патологии ОНП врач любой специальности, в том числе стоматолог, челюстно-лицевой хирург, ориентируется на единственный основополагающий документ: клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями» (взрослое население) от 01.06.2017 г. в Республике Беларусь. Данное обстоятельство обусловлено тем, что клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области» от 04.08.2017 г. не содержит нозологическую форму в виде одонтогенного ВЧС. Таким образом, с позиций EPOS-20 оториноларингологический протокол должен отвечать современным требованиям диагностики и лечения ВЧС как риногенного, так и одонтогенного генеза. Создание диагностической схемы ХРС с наиболее информативно значимыми мероприятиями является важной современной научной задачей не только оториноларингологии, но и медицины в целом.

*Цель исследования* – обосновать необходимость дополнения диагностических мероприятий хронического синусита конусно-лучевой компьютерной томографией в национальном протоколе Республики Беларусь.

## Материалы и методы

Для уточнения встречаемости поражения других ОНП среди пациентов с риногенным и одонтогенным синуситом случайной рандомизацией выбрано 100 результатов

конусо-лучевидной компьютерной томографии (КЛКТ) пациентов с диагнозом хронический ВЧС (ХВЧС) с шифром по МКБ-10 J32.0. Таким образом, сформирована основная группа исследования: 50 пациентов с одонтогенным ВЧС и 50 – с риногенным. Метод рандомизации случайный, так как нами проанализированы пациенты, проходившие лечение в стационаре в определенный промежуток времени, поэтому это обстоятельство позволяет считать, что характер патологии отражает действительное состояние дел в отношении особенностей пациентов с ХВЧС. Часть пациентов поступили для планового хирургического лечения ХВЧС, остальные были направлены врачом поликлинического звена в связи с неэффективностью проведенного противовоспалительного лечения. Пациенты с риногенным синуситом проходили лечение в лор-отделении, а с одонтогенным – в отделении челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) учреждения здравоохранения (УЗ) «11-я городская клиническая больница» (11-я ГКБ) г. Минска.

Созданная электронная база включенных в исследование пациентов содержала паспортные данные, гендерную характеристику, анамнез, информацию о сопутствующей патологии, длительности и характере заболевания. Для подтверждения хронического течения воспаления ВЧП учитывали характер жалоб, длительность заболевания более 12 недель. Всем пациентам проведены оториноларингологический и стоматологический осмотры.

КЛКТ выполнена на базе рентгенологического кабинета УЗ 11-я ГКБ г. Минска на аппарате GALILEOS GAX5 (Sirona Dental Systems, Bensheim, Германия) по стандартному протоколу (85 kV, 5–7 mA, время экспозиции 14 секунд, размер вокселя 0.3×0.3×0.3 мм). С помощью программы визуализации GALILEOS Viewer проанализирован весь информационный объем, параллельно были просмотрены аксиальные, коронарные и сагиттальные изображения срезов. Проведена мультипланарная реконструкция.

Статистический анализ результатов клинических исследований проведен с использованием программы R-system V. 2.8.0 (GPL-лицензия). Введенные в базу данных сведения были проверены на согласованность и непротиворечивость. Количественные показатели (данные возраста, гендерная характеристика пациентов) в целом и в исследуемых группах сравнения проанализированы на соответствие нормальному закону распределения. В качестве критического уровня значимости принималось характерное для медицинских исследований значение  $p = 0,05$ .

### Результаты

Проведен анализ возрастной характеристики пациентов, которые проходили лечение по поводу ХВЧС. Следует отметить, что нами подтверждено мнение других авторов о том, что пациенты с хроническим воспалением верхнечелюстной пазухи принадлежат к трудоспособному возрасту (рис. 1) с возрастным диапазоном 20–40 лет.

Распределение пациентов по гендерному признаку представлено на рис. 2.

Проанализированы результаты рентгенологического описания КЛКТ при патологии ВЧП. Следует отметить, что их трудно систематизировать из-за многообразия: нарушение пневматизации пазухи, утолщение слизистой оболочки синуса более 4 мм, полипы, уровень жидкости, кисты, патология остиомеатального комплекса (ОМК), смещенная перегородка носа. Патология альвеолярного отростка верхней челюсти с прилегающей к нему ВЧП чаще

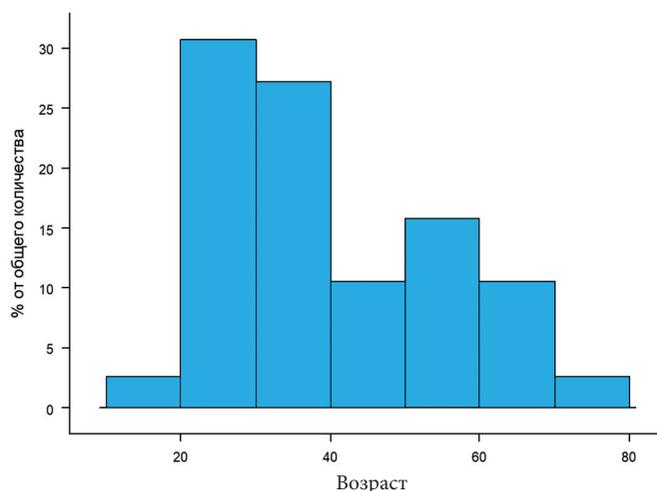


Рис. 1. Возраст пациентов с ХВЧС

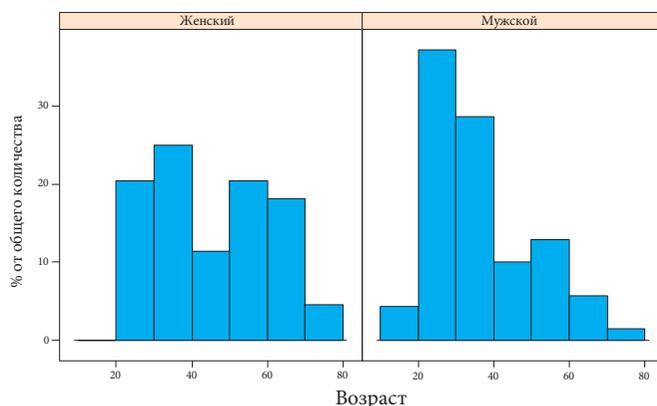


Рис. 2. Распределение пациентов с ХВЧС в зависимости от пола

всего описывается рентгенологом как радикулярная киста, проросшая в синус, или кистогранулема зубов, особенности расположения верхушек корней премоляров и моляров в просвете ВЧП, ретинированные и дистопированные зубы.

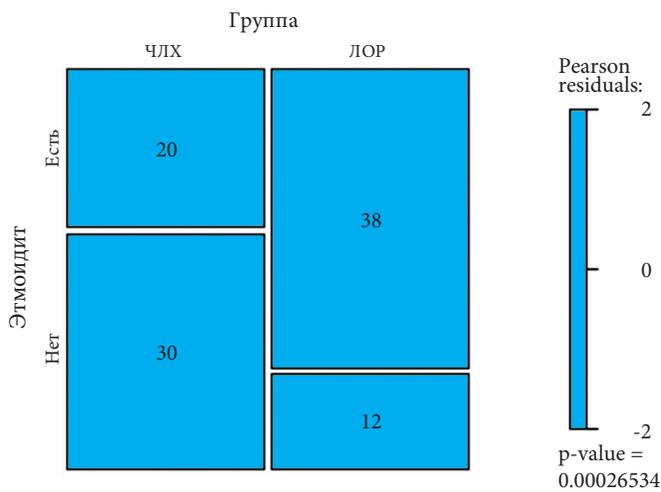
Сравнительный анализ встречаемости вовлечения других ОНП в воспалительный процесс показал, что независимо от генеза ВЧС чаще всего поражается решетчатый лабиринт (рис. 3, 4).

На рис. 4 продемонстрирована встречаемость этмоидита при риногенном и одонтогенном ВЧС. При риногенном ВЧС вовлеченность клеток решетчатого лабиринта (76%) отмечена достоверно чаще ( $p < 0,0002$ ). В то же время следует отметить, что изолированный одонтогенный синусит был отмечен лишь в 60% наблюдений. То есть у 40% пациентов одонтогенный ВЧС сопровождается воспалением этмоидального синуса, в связи с чем в ряде случаев требуется динамическое наблюдение, обусловленное плохим дренированием этой пазухи.

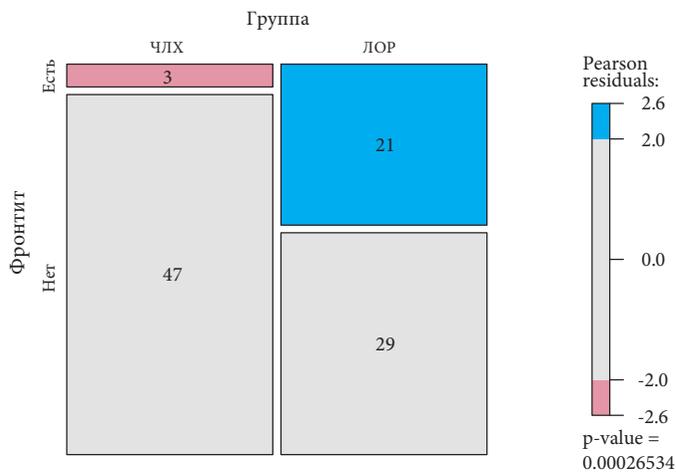
Поражение лобной пазухи отличается наиболее коварным малосимптомным течением заболевания и дает самую высокую долю развития внутричерепных осложнений. Проведенный анализ заинтересованности лобной пазухи при ХВЧС, по данным КЛКТ ОНП, показал, что врачам – оториноларингологу, стоматологу-хирургу и челюстно-лицевому хирургу необходимо всегда исключать вовлеченность данной пазухи. Даже при одонтогенном генезе заболевания у 6% пациентов отмечено хроническое воспаление лобной пазухи (рис. 5). К сожалению, все случаи фронтита,



**Рис. 3.** КЛКТ пациента Г. (1984 г.р.): аксиальный, фронтальный, сагиттальный срезы. Диагноз: «хронический полириносинусит. Хронический апикальный периодонтит зуба 1.6 со свищом в полость ВЧП», где 1 – тотальное снижение пневматизации клеток решетчатого лабиринта; 2 – тотальное снижение пневматизации основной пазухи; 3 – пристеночные затемнения и жидкое содержимое до 1/2 высоты правой ВЧП; 4 – единичные очаги пристеночных затемнений левой ВЧП; 5 – нарушение целостности нижней стенки ВЧП на уровне зуба 1.6; 6 – блок ОМК



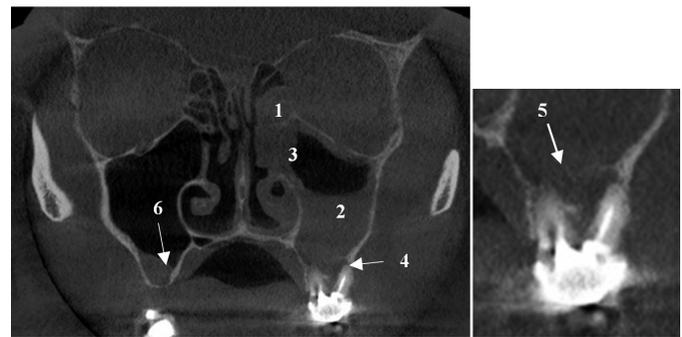
**Рис. 4.** Встречаемость этмоидита при риногенном и одонтогенном ВЧС



**Рис. 5.** Встречаемость фронтита при риногенном и одонтогенном ВЧС

обусловленные одонтогенной инфекцией, характеризовались малосимптомным, но агрессивным течением заболевания.

Ниже приведены два клинических наблюдения, которые отображают латентный характер течения одонтогенного ВЧС с поражением лобной пазухи и развитием опасных для жизни осложненных форм заболевания.

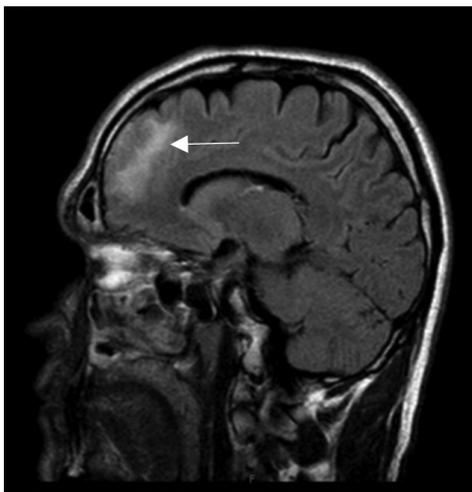


**Рис. 6.** КЛКТ пациента Ч. (1971 г.р.): фронтальный срез и увеличенный фрагмент области дна левой ВЧП. Диагноз: «хронический левосторонний одонтогенный ВЧС», где 1 – тотальное снижение пневматизации клеток левого решетчатого лабиринта; 2 – пристеночные затемнения и жидкое содержимое до 1/2 высоты левой ВЧП; 3 – полный блок ОМК; 4 – очаг деструкции в окружности щечного корня зуба 2.7 с нечеткими контурами; 5 – нарушение целостности нижней стенки левой ВЧП; 6 – единичные очаги пристеночных затемнений в правой ВЧП

*Клиническое наблюдение 1.* Пациент Ч., 40 лет, профессия – экономист. Поступил в лор-отделение УЗ 11 ГКБ г. Минска с диагнозом «левосторонний гемисинусит на фоне одонтогенной инфекции, осложненный флегмоной орбиты» (рис. 6).

Несмотря на санирование первичного очага инфекции путем выполнения расширенной санирующей операции на ОНП и удаления причинных 2.5, 2.6 и 2.7 зубов, адекватную антибактериальную терапию тремя видами лекарственных средств, направленных на грамположительную и грамотрицательную микрофлору, у пациента развился абсцесс лобной доли мозга, который был купирован нейрохирургами при помощи длительной антибактериальной терапии в течение месяца (рис. 7).

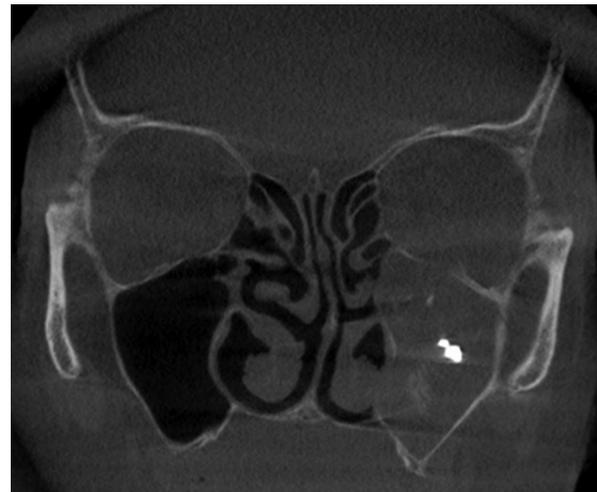
*Клиническое наблюдение 2.* Пациентка С., 35 лет, длительно страдающая болью в зубе, воздерживающаяся от санации полости рта, поступила в отделение ЧЛХ по поводу двоения в глазах, снижения зрения, экзофтальма, клинических проявлений флегмоны шеи. После проведения диагностических мероприятий, включающих выполнение КЛКТ, по поводу гнойного гемисинусита одонтогенного генеза, блока остиомеатального комплекса с вовлечением в патологический процесс всех ОНП, абсцессом орбиты и флегмоной шеи бригадой челюстно-лицевых хирургов



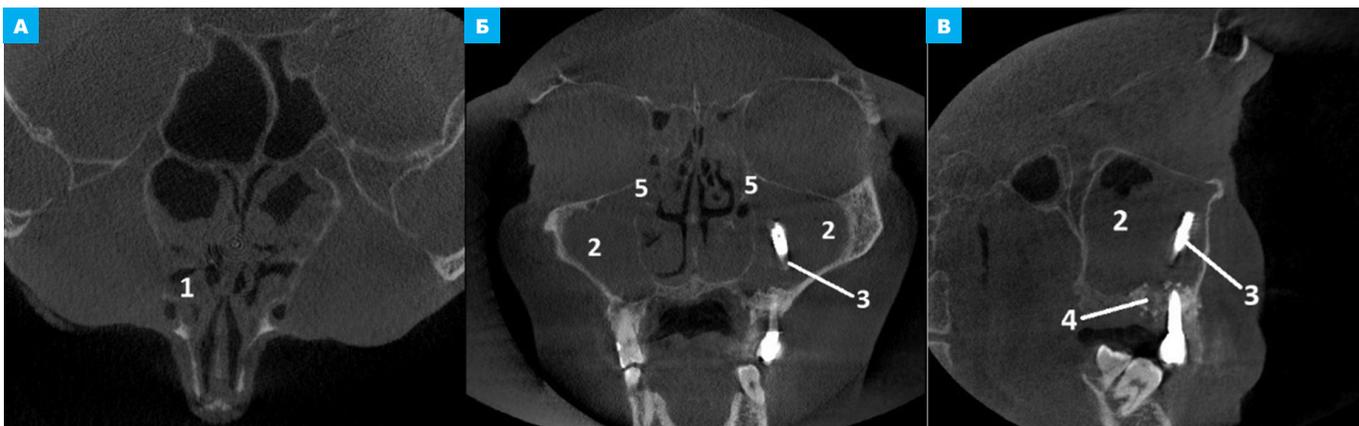
**Рис. 7.** МРТ пациента Ч. (1971 г.р.): сагиттальный срез. Диагноз: «левосторонний одонтогенный полириносинусит, осложненный флегмоной орбиты и абсцессом лобной доли мозга» (стрелка)



**Рис. 8.** Пациентка с хроническим полисинуситом одонтогенного генеза, осложненным флегмоной орбиты и флегмоной шеи



**Рис. 9.** КЛКТ пациента Т. (1955 г.р.): фронтальный срез. Диагноз: «хронический левосторонний одонтогенный ВЧС. Грибковый шар (мицетомы) левой ВЧП»



**Рис. 10.** КЛКТ пациента З. (1971 г.р.): А – аксиальный; Б – фронтальный; В – сагиттальный срезы. Диагноз: «хронический полириносинусит. Инородное тело правой ВЧП», где 1 – субтотальное снижение пневматизации клеток решетчатого лабиринта; 2 – тотальное снижение пневматизации ВЧП; 3 – плотная металлическая тень (зубной имплантат); 4 – нарушение целостности нижней стенки ВЧП на уровне зуба 2.6; 5 – блок ОМК

и оториноларингологов выполнено срочное хирургическое лечение (рис. 8). Санация ОНП, полости рта, длительная антибактериальная терапия привели к купированию воспаления ОНП и выздоровлению пациентки.

Важно подчеркнуть, что среди 50 пациентов, проходивших лечение в лор-отделении, у каждого третьего выявлена патология зубочелюстной системы. В настоящее время отмечается рост числа пациентов, которым проводится хирургическое лечение по поводу мицетомы и инородных тел синуса (рис. 9, 10), что обуславливает целесообразность выполнения КЛКТ в планировании лечебных мероприятий [13].

### Обсуждение

Результаты проведенного нами анализа встречаемости поражения других ОНП при гнойном ВЧС риногенного и одонтогенного генеза доказали необходимость проведения активной дискуссии по поводу уточнения генеза ВЧС, анатомических особенностей полости носа и синусов. При оказании медицинской помощи пациенту

с синуситом в ныне действующем в Республике Беларусь клиническом протоколе в качестве обязательного обследования рекомендована только рентгенограмма ОНП. С учетом представленных результатов нашего исследования, свидетельствующего о частом вовлечении в воспалительный процесс этмоидального и лобного синуса при одонтогенной форме ВЧС, методика визуализации трехмерного объекта на одной плоскости значительно суживает диагностические возможности лучевой диагностики. Данное обстоятельство не позволяет своевременно исключить одонтогенный генез заболевания и уточнить распространенность воспалительного процесса, особенно при малосимптомном течении. По результатам компьютерной томографии затруднительно детально расшифровать состояние зубочелюстной системы и составить адекватный план ведения пациента, поэтому лучшей альтернативой является цифровое трехмерное изображение ОНП, полученное в результате КЛКТ [14, 15]. Вышесказанное имеет важное значение, тем более что эндоскопические эндоназальные методики хирургического вмешательства

занимают лидирующие позиции не только при оказании специализированной медицинской помощи в стационаре [4], но и на поликлиническом уровне в Республике Беларусь. Результаты последних клинических исследований свидетельствуют об агрессивном течении ХРС и изменившихся ассоциаций микробиома, что обуславливает необходимость междисциплинарного подхода в хирургической работе врача-оториноларинголога и врачей – стоматолога и челюстно-лицевого хирурга [16, 17].

### Выводы

1. Одонтогенный процесс у пациентов с ХВЧС в 40% случаев сочетается с этмоидитом и в 6% – с фронтитом.
2. Гнойное воспаление лобной пазухи одонтогенного генеза характеризуется малосимптомным и агрессивным течением с развитием орбитального и внутричерепного осложнения.
3. Несмотря на то что специалисты EPOS-20 относят одонтогенный ВЧС к локализованному процессу, при любом генезе хронического воспаления ВЧП необходимо выполнение КЛКТ с анализом состояния всех околоносовых синусов и зубочелюстной системы.
4. Национальный протокол диагностики и лечения хронического синусита Республики Беларусь целесообразно дополнить выполнением КЛКТ для уточнения генеза заболевания.

### Литература

1. Fokkens W.J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 // *Rhinology*. – 2020. – V. 58. – S29. – P. 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
2. Шиленкова В.В. и др. EPOS-2020. Что нового? // *Российская ринология*. – 2020. – Т. 28. – № 2. – С. 94–100. [Shilenkova V.V. et al. EPOS-2020. What's new? // *Russian Rhinology*. – 2020. – V. 28. – N. 2. – P. 94–100. In Russian]. DOI: 10.17116/rosrino20202802194.
3. Lin Y.H. et al. Application of the endoscopic prelacrima recess approach to the maxillary sinus in unilateral maxillary diseases // *Int. Forum Allergy Rhinol*. – 2020. – V. 8. – N. 4. – P. 530–536. DOI: 10.1002/alr.22062.
4. Hoffmans R. et al. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice // *Prim. Care Respir. J.* – 2011. – V. 20. – N. 1. – P. 64–70. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00064.
5. Rosenfeld R.M. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis executive summary // *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* – 2015. – V. 152. – N. 4. – P. 598–609. DOI: 10.1177/0194599815574247.
6. Min J.Y. et al. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15 (1): 1–13. DOI: 10.1097/ACI.000000000000128.
7. Zirk M. et al. Odontogenic sinusitis maxillaris: a retrospective study of 121 cases with surgical intervention. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45 (4): 520–525. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.023.
8. Царапкин Г.Ю. и др. Распространенность ретенционных кист верхнечелюстной пазухи и предпочтительная методика хирургического вмешательства // *Российская оториноларингология // Материалы XIX съезда оториноларингологов России*. – 2016. – Т. 82. – № 3. – С. 218–220. [Tsarapkin G.Yu. et al. Prevalence of retention cysts of the maxillary sinus and the preferred method of surgical intervention // *Rus. Otorhinolaryngology // Materials of the XIX Congress of Otorhinolaryngologists of Russia* – 2016. – V. 82. – N. 3. – P. 218–220. In Russian].
9. Longhini A.B. et al. Clinical aspects of odontogenic maxillary sinusitis: a case series // *Int. Forum of Allergy and Rhinol*. – 2011. – V. 1. – N. 5. – P. 409–415. DOI: 10.1002/alr.20058.
10. Ким И.А. и др. Одонтогенный верхнечелюстной синусит после операции синус-лифтинга и дентальной имплантации (клиническое наблюдение и обзор литературы) // *Российская ринология*. – 2018. – Т. 26. – № 3. – С. 54–56. [Kim I.A. et al. Odontogenic maxillary sinusitis following the operation of sinus-lifting and dental implantation (the clinical observation and the review of the literature) // *Rus. Rhinology*. – 2018. – V. 26. – N. 3. – P. 54–56. In Russian]. DOI: 10.17116/rosrino20182603154.
11. Grygorov S., Poberezhnik G., Grygorova A. Actual issues of odontogenic maxillary sinusitis (review) // *Georgian Med. News*. – 2018. – V. 276. – N. 3. – P. 46–50.
12. Vestin Fredriksson M. et al. When maxillary sinusitis does not heal: findings on CBCT scans of the sinuses with a particular focus on the occurrence of odontogenic causes of maxillary sinusitis // *Laryngoscope Investig. Otolaryngol*. – 2017. – V. 2. – N. 6. – P. 442–446. DOI: 10.1002/lio2.130.
13. Крюков А.И. и др. Компьютерное моделирование анатомо-функциональной недостаточности крючковидного отростка // *Рос. оториноларингология*. – 2017. – № 2. – С. 60–63. [Kryukov A.I., Shxherbakov D.A., Krasnozhen V.N. Computer-aided simulation of anatomic and functional failure of processus uncinatus // *Rus. Otorhinolaryngology*. – 2017. – N. 2. – С. 60–63. In Russian]. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-2-60-63.
14. Roque-Torres G.D. et al. Association between maxillary sinus pathologies and healthy teeth // *Braz. J. Otorhinolaryngol*. – 2016. – V. 82. – N. 1. – P. 33–38. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.11.004.
15. Карпищенко С.А. и др. Современные возможности высокотехнологичных цифровых методов исследования при решении вопросов дифференциальной диагностики и тактики лечения больных с риноодонтогенной инфекцией лицевого отдела головы // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 6–17. [Karpishchenko S.A. et al. Modern possibilities of high-tech digital methods in differential diagnosis and treatment tactics decisions in patients with rhino- and odontogenic infection of facial region // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. – 2014. – V. 5. – N. 4. – P. 6–17. In Russian].
16. Saibene A.M. et al. ENT and dentist cooperation in the management of odontogenic sinusitis. A review // *Acta Otorhinolaryngol. Ital*. – 2021. – V. 41. – Suppl. 1. – P. 116–123. DOI: 10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-12.
17. Cyprian F. et al. SARS-CoV-2 and immune-microbiome interactions: Lessons from respiratory viral infections // *Int. J. Infect. Dis*. – 2021. – V. 105. – P. 540–550. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.071.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

В.С. Фоменко<sup>1\*</sup>, Н.В. Шульдешова<sup>1</sup>, М.М. Степанов<sup>1</sup>, Н.Б. Тарабарина<sup>1</sup>, Ю.Ю. Титарова<sup>1,2</sup>, С.В. Журавлев<sup>1,2</sup>, В.Н. Ардашев<sup>1</sup>, В.В. Бояринцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## PREDICTION OF OUTCOMES AND EFFICIENCY OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH HOSPITAL MYOCARDIAL INFARCTION

V.S. Fomenko<sup>1\*</sup>, N.V. Shuldeshova<sup>1</sup>, M.M. Stepanov<sup>1</sup>, N.B. Tarabarina<sup>1</sup>, Yu.Yu. Titarova<sup>1,2</sup>, S.V. Zhuravlev<sup>1,2</sup>, V.N. Ardashev<sup>1</sup>, V.V. Boyarintsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

\* E-mail: doctor-fomenko@yandex.ru

### Аннотация

Внутригоспитальный инфаркт миокарда, возникающий в многопрофильном стационаре, характеризуется тяжелым течением, специфической клинической картиной, высокой летальностью. Соблюдение алгоритма прогнозирования неблагоприятных исходов болезни и согласованный подход к терапии являются важной задачей современной медицины. **Цель исследования** – определить признаки прогнозирования благоприятного/неблагоприятного исхода болезни и эффективность применения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с внутригоспитальным инфарктом миокарда. **Материалы и методы.** Проведено исследование особенностей анамнеза, течения, лабораторных и инструментальных показателей у 131 пациента с диагнозом «острый инфаркт миокарда». Из них 70 человек, у которых в период госпитализации по различным некоронарогенным причинам был диагностирован острый инфаркт миокарда, и 61 пациент, поступивший в стационар с направительным диагнозом «инфаркт миокарда». **Результаты и обсуждение.** Определено решающее правило прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исходов внутригоспитального инфаркта миокарда на ближайшие шесть месяцев; изучена эффективность ЧКВ у пациентов с внутригоспитальным инфарктом миокарда. **Заключение.** Доказано достоверное снижение летальности после применения ЧКВ у пациентов с внутригоспитальным инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, внутригоспитальный инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство.

### Abstract

Intrahospital myocardial infarction (IMI), which develops in a multidisciplinary hospital, has a severe course, specific clinical picture, and high mortality. To follow the algorithm for predicting adverse outcomes and coordinated approach to the management of patients with intrahospital myocardial infarction is an important task of modern medicine. **Purpose.** To define prediction signs of favorable/unfavorable outcomes in IMI patients and to assess the effectiveness of percutaneous coronary intervention in them. **Materials and methods.** 131 patients with diagnosed acute myocardial infarction were taken in the study. The researchers analyzed specific features of their anamnesis, disease course, laboratory and instrumental findings. Of these, acute myocardial infarction was diagnosed in 70 patients during their stay in the hospital for various non-coronary reasons; 61 patient was admitted to the hospital with the diagnosis of myocardial infarction. **Results and discussion.** The researchers have defined a key rule for predicting IMI favorable and unfavorable outcomes for the next 6 months; they also studied the effectiveness of percutaneous coronary intervention in IMI patients. **Conclusion.** A significant decrease in mortality of patients with in-hospital myocardial infarction after percutaneous coronary intervention has been proven.

**Keywords:** myocardial infarction, in-hospital myocardial infarction, percutaneous coronary intervention.

*Ссылка для цитирования: Фоменко В.С., Шульдешова Н.В., Степанов М.М., Тарабарина Н.Б., Титарова Ю.Ю., Журавлев С.В., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В. Прогнозирование исходов и эффективность проведения чрескожного коронарного вмешательства при внутригоспитальном инфаркте миокарда. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 14–17.*

Активное изучение инфаркта миокарда (ИМ) – одной из самых грозных болезней человечества – началось на стыке XIX и XX вв. Профессора В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско впервые представили научный доклад об инфаркте миокарда как о самостоятельном заболевании в 1909 г. на I Съезде российских терапевтов. Тогда же была представлена первая клиническая классификация инфаркта: status anginosus, status

gastralgicus, status asthmaticus [1]. Электрокардиографические признаки инфаркта миокарда описал J. Herrick в 1912 г., также он говорил о необходимости соблюдения «абсолютного отдыха и постельного режима для больного в течение нескольких дней» [2]. Впервые в 1958 г. А. Fletcher и соавт. выявили, что внутрисосудистое введение фибринолитика стрептокиназы снижает смертность пациентов с инфарктом миокарда [3].

Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных пациентов

Признак	ОГ (n = 70)		КГ (n = 61)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пол:					
■ мужчины	34	46.8	47	77	0.001
■ женщины	36	51.4	14	23	0.001
Возраст, лет	79.4 ± 9.1		59.2 ± 11.3		0.001
Давность гипертонической болезни, лет	23.2 ± 10.9		9.6 ± 8.6		0.001
Инфаркт миокарда в анамнезе	46	65.7	12	19.7	0.001
Стентирование в анамнезе	19	27.1	4	6.6	0.001
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей в анамнезе	17	24.3	4	6.6	0.004
Сахарный диабет в анамнезе	29	41.4	9	14.7	0.001
Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК в анамнезе	24	34.2	9	14.8	0.02

A. Gruntzig в 1974 г. впервые использовал технику баллонной ангиопластики у человека. Отечественные ученые под руководством Е.И. Чазова в 1975 г. первыми провели успешное введение фибринолизина интракоронарно после коронарной ангиографии (КАГ), в результате чего были фиксированы уменьшение объема поражения миокарда и более быстрое восстановление показателей электрокардиограммы (ЭКГ) [4]. Стентирование венечной артерии проведено впервые в 1986 г. под руководством U. Sigwart и J. Puel, после чего медицинское сообщество заговорило о новой эффективной тактике профилактики окклюзии и рестеноза после баллонной ангиопластики [5].

Первая публикация об инфаркте миокарда, диагностированном в стационаре, была выполнена R.W. Zmyslinski и соавт. в 1981 г. [6]. Проявления внутригоспитального инфаркта миокарда (ВГИМ) существенно отличаются от инфаркта миокарда, развившегося в амбулаторных условиях. Такие пациенты существенно старше, имеют более тяжелую коморбидную патологию: давнюю гипертонию, хроническую ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет [7]. Пациенты с ВГИМ реже подвергаются проведению интервенционных вмешательств [7], а именно коронароангиографии (60.6%) и чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) (50.7%) [8]. Госпитальная летальность пациентов с инфарктом миокарда, развившимся в стационаре, превышает летальность от инфаркта миокарда, возникшего в амбулаторных условиях, в два-три раза и составляет около 33–42% [7–9]. Изучение инфаркта миокарда у пациентов, находившихся в клинике по некоронарогенным причинам, показало, что инфаркт миокарда, развившийся в многопрофильном стационаре, имеет более тяжелое течение, его начало в 57.6% случаев маскируется проявлениями другой патологии, перенесенным ранее оперативным вмешательством, имеющимися исходными изменениями на ЭКГ. Все эти факторы влияют на более поздние сроки диагностики и оказания специализированной помощи, госпитальная летальность составила 37.8% [10, 11]. Проблема внутригоспитального инфаркта миокарда требует более глубокого изучения, и невыполнение ЧКВ негативно влияет на прогноз и исход заболевания [12]. **Цель исследования** – определить предикторы благоприятного и/или неблагоприятного исходов и эффективность проведения ЧКВ у пациентов с ВГИМ.

### Материалы и методы

В исследование был включен 131 пациент с диагностированным острым инфарктом миокарда, находившийся на лечении в Клинической больнице № 1 Управления делами Президента РФ. В основную группу (ОГ, n = 70) вошли больные с ВГИМ, то есть госпитализированные первично в стационар по некоронарогенным причинам, у которых в период госпитализации был диагностирован ИМ. Контрольную группу (КГ, n = 61) составили пациенты, которые поступили в стационар с направительным диагнозом ИМ и получали лечение согласно данному диагнозу. Возраст пациентов составил от 47 до 88 лет. Пациенты ОГ были старше и имели тяжелый сердечно-сосудистый анамнез. Клиническая характеристика больных ОГ и КГ представлена в табл. 1.

В исследовании использовали матрицу из 87 признаков, которые включали данные анамнеза, клинические признаки, лабораторные и инструментальные показатели, исходы и осложнения ИМ. Количественные признаки оценивались в абсолютных значениях, для качественных признаков использовали код: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.

Для статистической обработки данных использовали компьютерную программу Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону проводили по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса, критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении значения определяли среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ); при распределении, отличном от нормального, – медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов и данных динамики для нормально распределенных переменных использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента. Оценку различий для качественных показателей проводили с использованием метода статистического анализа: хи-квадрат критерия Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Непараметрические статистические методы – критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона – применяли в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. В ходе анализа различия определяли как статистически значимые при достигнутом уровне значимости  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

Выявлено, что у большинства пациентов ОГ – 52 (74.3%) человека – согласно характеристикам ЭКГ, был диагностирован инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. В то же время подавляющее количество пациентов КГ – 58 (96.7%) человек – имели подъем сегмента ST на ЭКГ. Медиана элевации сегмента ST была выше у пациентов, поступивших первично в стационар с диагнозом «инфаркт миокарда», и составила 3 мм. В группе пациентов с ВГИМ преобладала депрессия сегмента ST на ЭКГ, ее среднее значение составило 4 мм. Кинетика миокарда у пациентов ОГ имела тенденцию к гипофункции, была отмечена у 41 (57.7%) человек и представлена гипокинезом, в то время как у большинства пациентов КГ – 31 (51.7%) человек – имелся акинез в зоне некроза миокарда. Сократительная способность миокарда была снижена в обеих группах и не имела достоверной разницы. Давление в легочной артерии было значительно выше у пациентов ОГ и составило в среднем 38 мм рт. ст. ( $p < 0.001$ ). Среди осложнений инфаркта миокарда в ОГ чаще встречалась острая

Таблица 2

Клинические проявления инфаркта миокарда и его осложнений у обследованных пациентов

Показатель	ОГ (n = 70)		КГ (n = 61)		p
	абс.	%	абс.	%	
ИМпST	18	25.7	58	96.7	0.001
ИМбпST	52	74.3	3	3.3	0.001
Нарушение сократимости миокарда:					
■ гипокинез	41	57.7	23	38.3	0.001
■ акинез	26	36.7	31	51.7	0.001
■ дискинез	4	5.6	6	10	0.001
Фракция выброса, %	49.1 ± 10.3		52.2 ± 11.3		0.1
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	38 (35; 46)		30 (28; 32)		0.001
Острая сердечная недостаточность III–IV степени по Killip	15	21.5	5	8.2	0.001
Предсердные аритмии	5	7.1	10	16.4	0.09
Фибрилляция предсердий	30	42.9	10	16.4	0.001
Желудочковая аритмия	7	10	11	18	0.18
АВ-блокады (I–II–III степени)	5	7.1	3	4.92	0.5
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	8	11.4	8	13.1	0.7
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	10	14.3	4	6.6	0.1

недостаточность кровообращения высоких степеней по Killip, что составило 15 (21%) случаев (p < 0.001), а также у 30 (42.9%) пациентов регистрировалась фибрилляция предсердий. Среди осложнений ИМ у пациентов обеих групп также присутствовали нарушения проводимости и желудочковые нарушения ритма, хотя среди них не было статистически значимой разницы. Данные клинических проявлений представлены в табл. 2.

В нашем исследовании КАГ была выполнена 52 (85.2%) пациентам КГ и 23 (32.9%) пациентам ОГ. Пациенты обеих групп имели атеросклеротическое поражение коронарных артерий, а значит, был морфологический субстрат для развития острого коронарного события. Низкое количество проведенных ангиографических вмешательств у пациентов ОГ было связано с имеющимися у них противопоказаниями: тяжелой коморбидной патологией, наличием почечной недостаточности, высоких рисков развития кровотечений. Стертая картина развития инфаркта миокарда также была причиной низкой частоты проведения КАГ. Процент стеноза коронарных артерий в группах сравнения статистически значимо не отличался, за исключением ствола левой коронарной

Таблица 3

Данные коронароангиографии обследованных пациентов

Признак	ОГ (n = 23)		КГ (n = 52)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Правая коронарная артерия</i>					
Нет стеноза	9	39.1	22	42.3	0.2
Стеноз до 50%	1	4.4	2	3.8	0.2
Стеноз 50–75%	2	8.7	5	9.6	0.2
Субокклюзия 75–95%	0	0	8	15.4	0.2
Окклюзия 100%	11	47.8	15	28.9	0.2
<i>Ствол левой коронарной артерии</i>					
Нет стеноза	15	65.2	50	96.2	0.005
Стеноз до 50%	3	13.0	1	1.9	0.005
Стеноз 50–75%	2	8.7	0	0	0.005
Субокклюзия 75–95%	1	4.4	1	1.9	0.005
Окклюзия 100%	2	8.7	0	0	0.005
<i>Передняя межжелудочковая ветвь</i>					
Нет стеноза	3	13	17	32.7	0.1
Стеноз до 50%	1	4.4	6	11.5	0.1
Стеноз 50–75%	4	17.4	2	3.9	0.1
Субокклюзия 75–95%	5	21.7	10	19.2	0.1
Окклюзия 100%	10	43.5	17	32.7	0.1
<i>Огибающая ветвь</i>					
Нет стеноза	9	36.1	26	50	0.7
Стеноз до 50%	1	4.4	2	3.9	0.7
Стеноз 50–75%	3	13	9	17.3	0.7
Субокклюзия 75–95%	6	26	8	15.9	0.7
Окклюзия 100%	4	17.4	7	13.5	0.7

артерии (ЛКА) – площадь поражения ЛКА была достоверно выше в ОГ (p < 0.005) (табл. 3).

Основными критериями успешности выбранной лечебной тактики служат исход болезни и выживаемость пациента. Инфаркт миокарда до сих пор является катастрофическим событием для пациента. В мировой и российской практике давно апробированы и закрепились стратегии, тактики лечения «классического» внегоспитального инфаркта миокарда. Благодаря этому летальность, обусловленная данной формой острого коронарного события, составляет около 2–3%. Нами были исследованы результаты проведения ЧКВ у пациентов обеих групп. Выявлено, что при выполнении интервенционного вмешательства на коронарных артериях

Таблица 4

Результаты ЧКВ со стентированием коронарных артерий

Признак	ОГ (n = 70)				КГ (n = 61)				p
	Выполнена КАГ (n = 23)		Не выполнена КАГ (n = 47)		Выполнена КАГ (n = 58)		Не выполнена КАГ (n = 3)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Выполнено стентирование	22	95.7	–	–	52	89.6	–	–	0.001
Выжили	16	72.7	–	–	51	98	–	–	0.001
Умерли	6	27.3	–	–	1	2	–	–	0.001
Не выполнено стентирование	1	4.3	47	100	7	12	3	100	0.001
Выжили	0	0	8	17.1	6	85.7	2	66.7	0.001
Умерли	1	100	39	82.9	1	14.3	1	33.3	0.001

Таблица 5

## Признаки и коэффициенты, определяющие исход болезни при внутригоспитальном инфаркте миокарда

Оцениваемый параметр	Коэффициенты дискриминантной функции	
	Благоприятный исход	Летальный исход
Желудочковые нарушения ритма в анамнезе (нет – 0, есть – 1)	1.77364	3.9700
Системная гипотония в день острого инфаркта миокарда, систолическое АД менее 100 мм рт. ст. (нет – 0, есть – 1)	1.25865	2.2285
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0.41581	0.4942
Давность гипертонической болезни, лет	0.24957	0.3170
Острая левожелудочковая недостаточность по Killip на момент острого инфаркта миокарда (степень I – 1, степень II – 2, степень III – 3, степень IV – 4)	0.19249	0.5275
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0.01112	0.0322
Аспаргатаминотрансфераза, ед/л	0.00382	0.0082
Тропонин I, нг/л	0.00081	0.0026
Константа	-6.30803	-12.5047

у пациентов КГ выживаемость была 98%. Из пациентов ОГ, которым проведена ЧКВ, выжили 72.7%, а из больных, которым по различным причинам ангиографию и стентирование не проводили, – только 17.1%. Сведения о результатах ЧКВ и летальности представлены в табл. 4.

Нами был использован дискриминантный анализ, который выполнен в группе больных с внутригоспитальным инфарктом миокарда. Выявлены основные признаки, влияющие на исход, каждый из признаков имеет свой коэффициент (табл. 5).

При алгебраическом сложении признаков с учетом соответствующих коэффициентов находится абсолютное значение, большее из которых определяет благоприятный или неблагоприятный исход болезни для пациента. Чувствительность модели – 83%, специфичность – 95%.

### Заключение

На основании проведенного анализа нами определены предикторы благоприятного и неблагоприятного исходов у пациентов с внутригоспитальным инфарктом миокарда. Такой инструмент поможет практикующему врачу выделить группу риска пациентов с неблагоприятным исходом с точностью до 83%.

При проведении ЧКВ со стентированием у пациентов с внутригоспитальным инфарктом миокарда выживаемость составила 72.7% в сравнении с 17.1% пациентов, которым интервенционное вмешательство не было проведено.

### Литература

1. Образцов В.П. Симптоматология и диагностика коронарного тромбоза // Труды Первого российского съезда терапевтов. – М.: Типография А.Е. Мамонтова. – 1910. – С. 26–43. [Obraztsov V.P. Symptomatology and diagnosis of coronary thrombosis // Proceedings of the First Russian Congress of Therapists. – Moscow: A.E. Mamontov Printing House. – 1910. – P. 26–43. In Russian].
2. Herrick J.B. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries // JAMA. – 1912. – V. 59. – No. 23. – P. 2015–2022.
3. Fletcher A.P. et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy // Trans Assoc Am Physicians. – 1958. – V. 71. – P. 287–296.
4. Чазов Е.И. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда //

- Терапевтический архив. – 1976. – Т. 48. – № 4. – С. 8–19. [Chazov E.I. et al. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction // Therapeutic Archive. – 1976. – V. 48. – No. 4. – P. 8–19. In Russian].
5. Sigwart U. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty // N Engl J Med. – 1987. – V. 316. – No. 12. – P. 701–706. DOI: 10.1056/NEJM198703193161201.
  6. Zmyslinski R.W. et al. Increased fatality and difficult diagnosis of in-hospital acute myocardial infarction: comparison to lower mortality and more easily recognized pre-hospital infarction // Am Heart J. – 1981. – V. 101. – No. 5. – P. 586–592. DOI: 10.1016/0002-8703(81)90225-8.
  7. Erne P. et al. Inpatient versus outpatient onsets of acute myocardial infarction // Eur J Int Med. – 2015. – V. 26. – No. 6. – P. 414–419. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.011.
  8. Jaski B.E. et al. Factors associated with ineligibility for PCI differ between inpatient and outpatient ST-elevation myocardial infarction // J Int Card. – 2016. – V. 29. – No. 4. – P. 363–369. DOI: 10.1111/joic.12306.
  9. Tiulim J. et al. ST segment elevation myocardial infarction in patients hospitalized for non-cardiac conditions // Card Rev Med. – 2018. – V. 19. – No. 1. – P. 17–20.
  10. Овсянников В.В. и др. Особенности клинической картины инфаркта миокарда, развившегося в стационаре // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327. – № 7. – С. 75–75. [Ovsyannikov V.V. et al. Features of the clinical picture of myocardial infarction that developed in a hospital // Mil Med J. – 2006. – V. 327. – No. 7. – P. 75–75. In Russian].
  11. Овсянников В.В. и др. Клиническая картина и исходы инфаркта миокарда, развившегося в многопрофильном стационаре // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 11. – С. 62–67. [Ovsyannikov V.V. et al. Clinical picture and outcomes of myocardial infarction that developed in a multidisciplinary hospital // Clinical Medicine. – 2007. – V. 85. – No. 11. – P. 62–67. In Russian].
  12. Лыков Ю.В. и др. Госпитальный инфаркт миокарда: масштабы проблемы // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 7. – С. 52–60. [Lykov Yu.V. et al. Hospital myocardial infarction: the scale of the problem // Cardiology. – 2019. – V. 59. – No. 7. – P. 52–60. In Russian].

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ****А.В. Наговицын<sup>2</sup>, Е.М. Новиков<sup>3\*</sup>, И.В. Носко<sup>2</sup>, Д.А. Прилуцкий<sup>2</sup>, О.В. Завьялов<sup>1</sup>,  
В.Н. Ардашев<sup>1,2</sup>, В.В. Бояринцев<sup>1</sup>**<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва<sup>2</sup> ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Вольнская) Управления делами Президента РФ, Москва<sup>3</sup> «Мединцентр» – филиал ГлавУпДК при МИД России, Москва**HEART RATE VARIABILITY IN VIRAL PNEUMONIA****A.V. Nagovitsyn<sup>2</sup>, E.M. Novikov<sup>3\*</sup>, I.V. Nosko<sup>2</sup>, D.A. Prilutsky<sup>2</sup>, O.V. Zavyalov<sup>1</sup>,  
V.N. Ardashev<sup>1,2</sup>, V.V. Boyarintsev<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> «MedinCenter» subordinate to Main Production and Commercial Directorate for Servicing the Diplomatic Corps under the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

\* E-mail: dr.enovikov@gmail.com

**Аннотация**

В связи с резким ростом вирусных пневмоний на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 увеличилась частота встречаемых осложнений, что обуславливает поиск новых безопасных подходов к оценке состояния кардиопульмональной системы пациентов, одними из которых могут стать оценка вариабельности сердечного ритма и дисперсионное картирование электрокардиографии (ЭКГ). **Цель исследования** – поиск признаков дисфункции вегетативной регуляции миокарда по данным анализа вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Коллективом авторов проведено клинико-инструментальное обследование 19 пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, со средней (КТ 1–2, n = 14) и тяжелой (КТ 3–4, n = 5) степенью пневмонии и 30 здоровых добровольцев. У пациентов анализировали уровни тропонина Т, ферритина, D-димера, С-реактивного белка; кроме того, был выполнен общий анализ крови и мочи, проведены компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография. Всем пациентам дополнительно к стандартному исследованию выполнена ЭКГ высокого разрешения с проведением дисперсионного картирования ЭКГ и анализа вариабельности сердечного ритма. **Результаты.** Выявлены статистически значимые различия показателей вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ у больных пневмонией по сравнению со здоровыми добровольцами. Предложена формула оценки функционального состояния вегетативной регуляции сердца при вирусной пневмонии. **Заключение.** Полученные данные позволили расценивать кардиореспираторную систему как единый взаимозависимый механизм, отражающий функциональное состояние миокарда при патологии легочной ткани по изменениям вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ.

**Ключевые слова:** миокардит, пневмония, электрокардиография, вариабельность сердечного ритма, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

**Abstract**

**Introduction.** A sharp increase in the incidence of viral pneumonia during new coronavirus infection SARS-CoV-2 has also increased the rate of complications. It has motivated specialists to look for new and safe approaches to assess the state of cardiopulmonary system in such patients. One of them is considered to be the assessment of heart rate variability and ECG dispersion mapping. **Purpose.** To find dysfunction signs in the myocardium autonomic regulation while analyzing heart rate variability and ECG dispersion mapping in patients with viral pneumonia associated with SARS-CoV-2. **Materials and methods.** The researchers examined 19 patients with viral pneumonia associated with SARS-CoV-2 of moderate (CT 1–2, n = 14) and severe (CT 3–4, n = 5) degree and 30 healthy volunteers using clinical and instrumental tools. In the studied patients, they assessed levels of troponin T, ferritin, D-dimer and C-reactive protein. Complete blood count and urine tests, computed tomography of the chest and echocardiography were performed. All patients, in addition to standard examination, had high-resolution ECG with ECG dispersion mapping and analysis of heart rate variability. **Results.** Statistically significant differences in the heart rate variability and ECG dispersion mapping were identified in patients with pneumonia compared to healthy volunteers. A formula for assessing the functional state of heart autonomic regulation in viral pneumonia was proposed by the authors. **Conclusion.** The data obtained allow to regard the cardiorespiratory system as a single interdependent mechanism that reflects myocardium functional state in patients with lung tissue pathology when analyzing changes in the heart rate variability and changes in ECG dispersion mapping.

**Keywords:** myocarditis, pneumonia, ECG, heart rate variability, new coronavirus infection, COVID-19.

*Ссылка для цитирования: Наговицын А.В., Новиков Е.М., Носко И.В., Прилуцкий Д.А., Завьялов О.В., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В. Вариабельность сердечного ритма при вирусной пневмонии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 18–21.*

## Введение

Внебольничная пневмония является одной из важных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью, связанными с этой нозологической единицей [1]. В результате резкого роста вирусных пневмоний на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (в 109 раз в 2020 г. по сравнению с 2019 г.) увеличилось количество встречаемых кардиопульмональных осложнений [2]. Отмечается высокая частота вирусных миокардитов различной степени тяжести. V.O. Puntmann и соавт. отмечают, что отклонения по данным магнитно-резонансной томографии (увеличение показателей T1 и T2, отсроченное накопление гадолиния, усиление сигнала от перикарда) регистрировались у 78% пациентов после COVID-19 [3]. Это обуславливает поиск новых безопасных подходов к оценке состояния кардиопульмональной системы пациентов, одним из которых может стать оценка variability сердечного ритма (BCP) и дисперсионное картирование (ДК) ЭКГ.

Цель исследования – изучение клинико-инструментальных особенностей пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, поиск признаков дисфункции вегетативной регуляции миокарда по данным анализа variability сердечного ритма и ДК ЭКГ.

## Материалы и методы

В инфекционном отделении и отделении интенсивной терапии ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ была произведена запись ДК ЭКГ и анализа BCP у 19 пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, различной степени тяжести, из которых у 14 они были средней (инфекционное отделение), а у пяти пациентов, находящихся в блоке интенсивной терапии, – тяжелой степени. Группу контроля составили 30 здоровых человек без признаков инфекционных заболеваний (табл. 1).

Средний возраст больных пневмонией – 66 лет, большинство из них мужчины (68%) с избыточной массой тела (индекс массы тела [ИМТ] – 28.03 +/- 4.54 кг/м<sup>2</sup>), страдающие гипертонической болезнью (84%), ишемической болезнью сердца (ИБС) (73%). Каждый четвертый пациент в анамнезе имел онкологическое заболевание (26%). У всех больных пневмонией были жалобы на одышку, учащенное и усиленное сердцебиение, чувство дискомфорта в грудной клетке.

В группу сравнения вошли 30 здоровых добровольцев, проходивших диспансеризацию. Все добровольцы были мужчинами, средний возраст – 37 лет, абсолютное большинство которых также имели избыточную массу тела (ИМТ – 26.10 +/- 4.31 кг/м<sup>2</sup>). Всем здоровым добровольцам выполнены

ПЦР-тест на SARS-CoV-2, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. У части больных были зарегистрированы гипертоническая болезнь (13.3%) и ИБС (3.3%). Онкологические заболевания и сахарный диабет отсутствовали. Жалоб на самочувствие здоровые добровольцы не предъявляли.

У исследуемых пациентов были изучены уровни тропонина Т, ферритина, D-димера, С-реактивного белка, выполнен общий анализ крови и мочи, проведены КТ органов грудной клетки, ЭхоКГ. Всем пациентам дополнительно к стандартному исследованию выполнена ЭКГ высокого разрешения с проведением ДК ЭКГ и анализа BCP. Данный метод позволяет количественно оценить нервные и гуморальные влияния на ритм сердца (SDNN, RMSSD, частотные характеристики сердечного ритма), электрическую нестабильность миокарда (индекс микроальтераций «Миокард», Т-альтернация), обнаружить «ненормальность» электрического заряда клеток (поздние потенциалы желудочков) [4].

Показатель SDNN (Standard Deviation of the Normal-to-Normal) показывает стандартное (среднеквадратичное) отклонение RR-интервалов между ударами сердца от среднего значения. При этом для оценки динамики такой variability применяют RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences), для его расчета используется разница между каждым RR-интервалом и предыдущим интервалом.

Статистический анализ данных выполнен с использованием приложения Microsoft Excel и пакета Statistica 13.3 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали следующими статистическими показателями: числом больных, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\delta$ ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне  $p < 0.05$ . Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Оценку полученных результатов исследования проводили с использованием методов статистического анализа:  $\chi^2$ -критерия Пирсона, непарного t-критерия Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, применяли непараметрические тесты: U-тест по методу Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Дополнительно использовали корреляционный и регрессионный анализ для построения моделей в форме уравнений.

Работа выполнена с соблюдением «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных при-

Таблица 1

Клинические признаки обследуемых пациентов

Показатель	Первая группа (больные пневмонией), n = 19	Вторая группа (здоровые лица), n = 30	P*
Возраст, лет	66.15 +/- 12	36.90 +/- 8.36	0.001
Мужской пол	68.40	100.00	0.001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28.03 +/- 4.54	26.12 +/- 4.31	0.14
Гипертоническая болезнь, %	84.21	13.33	0.001
ИБС, %	73.68	3.33	0.001
Сахарный диабет, %	42.10	0	0.001
Онкология, %	26.31	0	0.001

\* Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

Таблица 2

## Лабораторно-инструментальные данные

Показатель	Первая группа (больные пневмонией), n = 19	Вторая группа (здоровые лица), n = 30	P*
Тяжесть пневмонии, КТ	2	0	<b>0.001</b>
Тропонин Т	18.62 +/- 13.26	6.92 +/- 3.70	<b>0.01</b>
Ферритин	901.88 +/- 678.02	71.14 +/- 32.205	<b>0.004</b>
Лейкоциты	5.37 +/- 3.41	7.14 +/- 1.08	0.274
D-димер	1429.76 +/- 1259.11	352.27 +/- 113.25	<b>0.036</b>
СРБ	26.03 +/- 25.46	1.08 +/- 0.58	<b>0.043</b>
СОЭ, мм/ч	26.69 +/- 14.02	12.35 +/- 3.88	<b>0.01</b>

\* Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

Таблица 3

## Результаты анализа варибельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ

Показатель	Первая группа (больные пневмонией), n = 19	Вторая группа (здоровые лица), n = 30	P*
ЧСС, уд/мин	68.42 +/- 18.93	77.8 +/- 11.72	<b>0.029</b>
Среднее отклонение RR (SDNN), мс	35.96 +/- 28.48	43.09 +/- 20.98	0.311
RMSSD, мс	35.43 +/- 28.14	31.61 +/- 18.49	0.569
Стресс-индекс	306.48 +/- 527.63	206.47 +/- 267.65	0.383
Спектр TP, мс <sup>2</sup>	790.35 +/- 642.40	1612,33 +/- 882.41	<b>0.031</b>
HF, мс <sup>2</sup>	238.33 +/- 286.59	359.71 +/- 382.62	0.263
LF, мс <sup>2</sup>	174.57 +/- 158.80	1077.79 +/- 1043.04	<b>0.002</b>
HF, %	34.06 +/- 24.6	15.54 +/- 5.42	<b>0.001</b>
LF, %	28.58 +/- 8.96	42.17 +/- 19.37	<b>0.006</b>
Индекс «Миокард», %	20.89 +/- 12.98	14.90 +/- 3.22	<b>0.019</b>
Индекс «Ритм», %	49.25 +/- 16.98	30.95 +/- 16.01	<b>0.001</b>
Индекс «Функциональный резерв», %	69.86 +/- 17.61	77.16 +/- 2.31	0.328
Индекс «Т-альтернация», мкВ	17.02 +/- 9.77	11.37 +/- 4.06	0.130

\* Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

Таблица 4

## Результаты анализа варибельности сердечного ритма

Показатель	Больные с тяжелой степенью пневмонии, n = 5	Первая группа (больные с легкой степенью пневмонии), n = 14	Вторая группа (здоровые лица), n = 30	P (I)*
Среднее отклонение RR (SDNN), мс	62.30 +/- 44.31	26.55 +/- 9.55	43.09 +/- 20.98	<b>&lt; 0.01</b>
RMSSD, мс	64.44 +/- 41.37	25.07 +/- 11.88	31.61 +/- 18.49	<b>&lt; 0.01</b>

\* Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

казом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Исследование соответствует этическим нормам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками от 2013 г. От всех пациентов получено информированное согласие.

## Результаты и обсуждение

При сравнении лабораторно-инструментальных данных пациентов с вирусной пневмонией и здоровых добровольцев отмечено достоверное повышение тропонина Т, ферритина, D-димера, СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 2).

Полученные в рамках лабораторного исследования результаты отражают уровень интоксикации, воспаления и коагулопатии в организме, коррелирующий с тяжестью течения вирусной пневмонии.

Для оценки степени напряженности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы всем пациентам была проведена ЭКГ высокого разрешения с ДК ЭКГ и анализом ВСП, результаты которого представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, имеются достоверные различия между больными пневмонией и здоровыми людьми в показателях ВСП (общий спектр, HF (%), LF (%)) и в электрической нестабильности сердца (индексы «Миокард», «Ритм»).

Индексы SDNN и RMSSD не сумели достичь статистически значимого различия в двух группах, однако при более детальном рассмотрении отмечено, что у пациентов с пневмонией тяжелой степени (n = 5) данные показатели были достоверно выше, чем у больных с легкой степенью пневмонии и здоровых добровольцев (табл. 4).

На основании полученных данных авторами предложена формула оценки функционального состояния вегетативной регуляции сердца при вирусной пневмонии:

$$y = 0.1841x_1 - 0.1066x_2 - 0.0543x_3 + 0.0814x_4 \geq 4.05,$$

где  $y > 4.05$  – наличие дисфункции миокарда при вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2;  $x_1$  – ИММ «Миокард», %;  $x_2$  – ЧСС в покое, ударов в минуту;  $x_3$  – SDNN – среднее отклонение RR-интервалов, мс;  $x_4$  – HF – высокочастотный спектр анализа ВСП, %.

Полученное уравнение имеет высокую чувствительность (априорная чувствительность – 93%) к выявлению изменений частотных характеристик сердечного ритма при возникновении вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, коррелирующей с тяжестью основного заболевания. Априорная специфичность данного подхода составила 73.6%.

### Обсуждение

Ежегодно в мире регистрируется около 1 млрд острых респираторных инфекций. Любое инфекционное заболевание может сопровождаться теми или иными изменениями в функционировании сердечно-сосудистой системы различной продолжительности и степени выраженности. Считается, что до 5% всех больных острыми респираторными заболеваниями, в том числе гриппом и COVID-19, имеют признаки инфекционного миокардита. Истинную частоту установить очень сложно, поскольку наиболее распространенные латентные и легкие формы болезни редко диагностируются и завершаются самостоятельно в отсутствие какого-либо специального лечения или трансформируются в хронический процесс с неспецифичной симптоматикой [5, 6].

В настоящее время активно изучаются патогенетические взаимосвязи патологии сердца и легких (кардиопульмональный континуум): системное воспаление, активация нейрогуморальных систем. При этом маркеры респираторной дисфункции могут выступать независимыми предикторами неблагоприятного прогноза кардиологической патологии [7, 8].

Полученные нами данные соответствуют сведениям о кардиопульмональном континууме [9, 10]. Использование ЭКГ высокого разрешения с функцией анализа ВСР и ДК ЭКГ может стать безопасным способом оценки функционального состояния вегетативной регуляции сердца при вирусной пневмонии, способствовать выявлению пациентов с дисфункцией для определения степени тяжести состояния больного. Резкое изменение показателей анализа ВСР и ДК ЭКГ при развитии кардиальных осложнений позволяет рассматривать эти показатели как предикторы развития миокардита.

Полученные данные позволили расценивать кардиореспираторную систему как единый взаимозависимый механизм, отражающий функциональное состояние миокарда при патологии легочной ткани по изменениям ВСР и ДК ЭКГ.

### Выводы

При вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, происходят изменения частотных характеристик ВСР, возникают условия для электрической нестабильности миокарда. Данные изменения коррелируют с тяжестью течения пневмонии.

Оценка одышки, боли в грудной клетке, уровня СОЭ и СРБ у пациентов с пневмонией не может использоваться в качестве ранних признаков нарушения функции миокарда и его регуляции из-за коморбидности.

Применение анализа ВСР и ДК ЭКГ у пациентов с вирусной пневмонией позволяет оценить функциональное состояние вегетативной регуляции сердца. Априорная чувствительность составила 93%, специфичность – до 73%.

### Литература

1. Cillóniz C. et al. Community-acquired pneumonia as an emergency condition // *Current opinion in critical care*. – 2018. – Т. 24. – No. 6. – С. 531–539. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000550.

2. Авдеев С.Н. и др. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. – 2021. – № 3. – С. 27–46. [Avdeev S.N. et al. Modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review of the literature // *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. – 2021. – No. 3. – P. 27–46. In Russian]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-461.
3. Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology*. – 2020. – Т. 5. – No. 11. – P. 1265–1273. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3557.
4. Новиков Е.М. и др. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: варибельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья) // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2019. – № 4. – С. 81–89. [Novikov E.M. et al. Methods for studying heart rate using ECG data: heart rate variability and dispersion mapping (review article) // *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. – 2019. – V. 4. – P. 81–89. In Russian]. DOI: 10.26269/4t6g-mx35.
5. Li B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clinical research in cardiology*. – 2020. – V. 109. – P. 531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
6. Наговицин А.В. и др. Миокардит и новая коронавирусная инфекция // *Лечение и профилактика*. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 73–82. [Nagovitsin A.V. et al. Myocarditis and new coronavirus infection // *Treatment and prevention*. – 2022. – V. 12. – No. 3. – P. 73–82. In Russian].
7. Назаров Б.М. и др. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? // *Системные гипертензии*. – 2013. – Т. 10. – № 2. – С. 65–70. [Nazarov B.M. et al. Is spirometry necessary for cardiovascular diseases? // *Systemic hypertension*. – 2013. – V. 10. – No. 2. – P. 65–70. In Russian].
8. Баздырев Е.Д. и др. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 46–50. [Bazdyrev E.D. et al. Pathology of the respiratory system in patients with coronary heart disease // *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. – 2012. – V. 112. – No. 5. – P. 46–50. In Russian].
9. Batura-Gabryel H., Grabicki M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases – “cardiopulmonary continuum” // *Advances in Respiratory Medicine*. – 2014. – V. 82. – No. 6. – P. 590–596.
10. Баздырев Е.Д. и др. Связь параметров внутрисердечной гемодинамики с функцией респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной бронхолегочной патологией // *Пульмонология*. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 328–335. [Bazdyrev E.D. et al. Relationship between parameters of intracardiac hemodynamics and the function of the respiratory system in patients with coronary heart disease and comorbid bronchopulmonary pathology // *Pulmonology*. – 2016. – V. 26. – No. 3. – P. 328–335. In Russian]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-328-335.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ, ДОПОЛНЕННОЙ ОЦЕНКОЙ НАГРУЗОЧНОЙ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ

В.А. Авхименко, А.Б. Тривоженко\*

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск

## DIAGNOSTIC POTENTIALS OF BICYCLE-EXERCISE STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY ADDED WITH THE ASSESSMENT OF LOADED VASOMOTION FUNCTION

V.A. Avkhimenko, A.B. Trivozhenko\*

Siberian Federal Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia, Seversk, Russian Federation

\* E-mail: borisah@yandex.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – интегрировать в процесс велоэргометрической стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) доплеровское исследование кровотока в почечных артериях с определением критериев лимитированной вазомоторной функции. **Материалы и методы.** Обследовано 49 пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС) и 48 условно здоровых лиц в возрасте 55 (48–58) лет. В первую группу были включены больные артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Велоэргометрическую стресс-ЭхоКГ с оценкой локальной сократимости левого желудочка проводили по стандартному протоколу в вертикальной позиции. Исследование сосудистой реактивности в устьевом сегменте левой почечной артерии осуществлялось при перемещении апертуры датчика из левой трансторакальной в левую транслумбальную позицию и включало мониторинг пиковой скорости кровотока с расчетом индекса резистентности. **Результаты.** Чувствительность стресс-ЭхоКГ в диагностике ИБС составила 77%, специфичность – 96%, данные параметры оказались непротиворечивыми. На этапе велоэргометрии 75 Вт пиковая скорость кровотока в почечной артерии увеличилась на 27% [21.4–37] в группе условно здоровых и на 12% [2.8–11] в группе больных ИБС, причем в меньшей степени у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Индекс резистентности у здоровых лиц возрос на 3% [2.5–4.2], а у пациентов с ИБС – на 7% [5.8–7.7]. В процессе нагрузки средней интенсивности у здоровых лиц был зарегистрирован физиологический тип нефрососудистой реактивности, а у пациентов с системным артериосклерозом, артериальной гипертензией или сахарным диабетом в аналогичных условиях наблюдался ригидный тип. **Заключение.** Дополнение стресс-ЭхоКГ нагрузочным измерением кровотока в почечных артериях позволяет оценить общую вазомоторную реактивность, при этом ригидный тип характеризуется малым ростом пиковой скорости кровотока (менее 20%) и выраженным повышением индекса резистентности (более 5%) на этапе велоэргометрии, соответствующей 70% субмаксимальной пороговой мощности.

**Ключевые слова:** стресс-эхокардиография, велоэргометрия, почечный кровоток, вазомоторная функция.

### Abstract

**Purpose.** To integrate Doppler blood flow examination of renal arteries with determined limited vasomotion function criteria into the bicycle-exercise stress-echocardiography (stress-EchoCG). **Materials and methods.** 49 patients with the verified ischemic heart disease (IHD) and 48 healthy patients, average age 55 [48–58] y.o., were examined. The first group included patients with arterial hypertension and diabetes. Stress-EchoCG with the assessment of local left ventricle contractility was done under the standard protocol in the vertical position. Vascular reactivity of the junction segment in the left renal artery was examined when moving a probe aperture from the left transthoracic position to the left translumbar one and included monitoring of the peak blood flow velocity with calculation of the resistance index. **Results.** Bicycle-exercise stress-echocardiography sensitivity in IHD diagnostics was 77%, specificity – 96%; these parameters were not contradictory. At the bicycle-exercise stage 75 W, the peak velocity in the renal artery blood flow increased by 27% [21.4–37] in healthy subjects; in IHD patients it increased by 12% [2.8–11] with even less percentage in patients with accompanying arterial hypertension and diabetes. The resistance index in healthy subjects increased by 3% [2.5–4.2], and in IHD patients – by 7% [5.8–7.7]. At the average load intensity, healthy subjects had the physiological type of neurological-vascular reactivity, while patients with arteriosclerosis and arterial hypertension or diabetes in similar conditions had the rigid neurological-vascular type. **Conclusion.** Stress-EchoCG added with measurements of loaded blood-flow in the renal arteries allows to estimate the general vasomotion reactivity; its rigid type is characterized with little increase of the peak blood-flow velocity (less than 20%) and with the expressed increase in the resistance index (more than 5%) at the bicycle-exercise stage which corresponds to 70% of the sub-maximum threshold power.

**Keywords:** stress-echocardiography, bicycle-exercise, renal blood flow, vasomotion function.

**Ссылка для цитирования:** Авхименко В.А., Тривоженко А.Б. Диагностические возможности велоэргометрической стресс-эхокардиографии, дополненной оценкой нагрузочной вазомоторной функции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 4: 22–27.

## Введение

В последние годы появилась позитивная тенденция снижения смертности населения от сердечно-сосудистых болезней. Для ее дальнейшего развития и обеспечения диагностических лечебных и профилактических мероприятий необходимо обеспечение общедоступных информативных и безопасных методов инструментальной диагностики состояния системного и регионального кровообращения. Скрытые патологические изменения кардиоваскулярного комплекса наилучшим образом выявляются в процессе нагрузочных визуально контролируемых исследований, наиболее популярным из которых является стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) [1].

В последнее время просматривается общемировая практика расширения границ метода путем внедрения в диагностический процесс дополнительных технологий [2, 3]. Разработана методика динамического определения состояния ультразвукового паттерна легочной ткани для идентификации транзитного увлажнения легких вследствие стресс-индуцированных застойных явлений [4]. Предложено исследование резервного кровотока в коронарных артериях [2, 5], а также определение потенциальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) с физической нагрузкой [6, 7].

Вместе с тем весьма полезным дополнением нагрузочного исследования представляется оценка нагрузочной вазомоторной реактивности, необходимая для идентификации общей органно-сосудистой недостаточности, возникшей вследствие артериальной гипертонии, атеросклеротических или диабетических поражений артериального русла, представляющей собой и патогенетический компонент ишемической болезни сердца (ИБС).

Одним из наиболее чувствительных элементов системного кровообращения, потенциально подверженных ранним морфофункциональным изменениям, являются почечные артерии, устьевые сегменты которых визуализируются при помощи транслюмбального доступа в ортостатической позиции человека, вращающего педали велоэргометра. Будучи первыми ответвлениями системной магистрали, равноудаленными от устья аорты и бедренных артерий, устьевые сегменты представляются эталонным артериальным звеном для велоэргометрической оценки вазомоторного статуса. Простота реализации транслюмбального доплеровского исследования позволяет предположить перспективную возможность точного определения динамического изменения скоростно-резистентных перфузионных показателей с низкой измерительной вариабельностью.

Таким образом, просматривается очевидная целесообразность дополнения стресс-ЭхоКГ обозначенной ренальной доплерографией на этапах велоэргометрии (ВЭМ) для раннего выявления ограниченной сосудодвигательной функции у пациентов с предполагаемой скрытой коронарной недостаточностью (СКН).

*Цель исследования* – интегрировать в процесс велоэргометрической стресс-ЭхоКГ доплеровское исследование кровотока в почечных артериях с определением критериев лимитированной вазомоторной функции.

## Материалы и методы

В Сибирском федеральном научно-клиническом центре ФМБА России были обследованы две группы

пациентов сопоставимого возраста: больные с верифицированной ИБС и условно здоровые лица. Основным критерием включения была изначально проведенная коронароангиография, в процессе которой в соответствии с критериями ВОЗ гемодинамически значимым стенозом, позволяющим утвердительно поставить диагноз ИБС, признавалось сужение сосудистых просветов на 50% и более.

Первая, основная, группа состояла из 49 пациентов с коронарной недостаточностью. В нее вошли 34 мужчины и 15 женщин в возрасте 44–62 лет (53 [47–58]). У 42 (86%) человек были верифицированы однососудистые стенозы либо в правой коронарной, либо в передней нисходящей артерии (ПрКА, ПНА), а у 7 (14%) – двухсосудистые поражения, при которых наиболее выраженные сужения находились лишь в одном из обозначенных сосудов. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировалась артериальная гипертония первой-второй степени по классификации АСС/АНА-2017, ESC/ESH-2018, которая присутствовала у 32 (65%) пациентов данной группы [8]. Сахарный диабет второго типа был выявлен у 8 (16%) человек, гиперлипотеидемия определялась у 28 (57%) обследуемых лиц; кроме этого, 12 (24%) человек страдали ожирением первой-второй степени.

Во вторую, контрольную, группу условно здоровых лиц были включены 28 мужчин и 20 женщин в возрасте 43–60 лет (54 [49–58]) без коронарных стенозов, с нормальным уровнем артериального давления (АД), с отсутствием подтвержденных заболеваний периферического артериального русла.

В исследовании не вошли пациенты с недостаточностью кровообращения второго функционального класса по NYHA и более; серьезными нарушениями ритма; болезнями клапанного аппарата; лица, перенесшие крупноочаговые инфаркты миокарда; больные артериальной гипертонией третьей степени. Дополнительными противопоказаниями для включения пациентов в исследование были любые заболевания, исключающие проведение ВЭМ, болезни почек или нефрососудистые поражения, а также неадекватная визуализация сердечных структур и почечных артерий в вертикальной позиции пациента на велоэргометре.

Стресс-ЭхоКГ, дополненную этапным измерением кровотока в левой почечной артерии, выполняли по стандартному протоколу в режиме ручного тарирования нагрузки в виде ступенчато возрастающей пробы с мощностью 25–50–75–100 Вт в вертикальном положении пациента по пять минут на каждой ступени.

Пробу прекращали при появлении ультразвуковых и/или ЭКГ-признаков коронарной недостаточности, а также при возникновении боли в грудной клетке, чрезмерной усталости, одышки, мышечного истощения. У пациентов без проявлений ИБС исследование останавливали в момент достижения субмаксимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС) =  $0.85 \times (220 - \text{возраст пациента})$  и/или систолического АД (САД) = 220 mmHg. Расчет пороговой мощности ВЭМ осуществляли по методу Т.В. Тавровской для субмаксимальных тестов [9] (для женщин – 1.4 Вт/кг, для мужчин – 2 Вт/кг массы тела). При этом нагрузка средней интенсивности соответствовала 70% данной расчетной величины. В каждом

случае определяли толерантность к физической нагрузке (ТФН).

Оценку локальной сократимости осуществляли в модифицированных для стресс-ЭхоКГ парастернальных короткоосевых сечениях ЛЖ при использовании дуплексного серошкального режима (двумерного и «анатомического» М-модального). В качестве основного критерия СКН признавали появление нарушений локальной сократимости ЛЖ (НЛС).

Стрессовое исследование сосудистой реактивности в устьевом сегменте левой почечной артерии осуществлялось при периодическом перемещении апертуры датчика из левой трансторакальной в левую транслюмбальную позицию и включало исходное измерение, а также этапный нагрузочный мониторинг пиковой скорости кровотока ( $V_{ps}$ -ПА) с расчетом индекса периферического сопротивления (RI-ПА). Проводили сканирование почечного артериального русла с использованием цветового доплеровского картирования для пространственной сосудистой ориентации, далее использовали спектральный режим с коррекцией угла инсонации  $20^\circ$  для выполнения обозначенных измерений [10]. Нивелирование двигательных помех достигалось путем применения постоянно-волнового доплеровского режима, позволяющего в одной регистрации определять кровотоки на всем протяжении почечной артерии с захватом сегментарных разветвлений.

Аппаратный комплекс включал в себя ультразвуковой сканер GE Healthcare VIVID E9 (США) с интегрированными кардиологическими и коронарными программами, оснащенный электронно-фазированным секторным датчиком M5S, а также компьютерный электрокардиограф Альтон-06 (Россия). Все приборы были внедрены в рабочую станцию, дополненную персональным компьютером, адаптированным для регистрации и обработки сигналов от диагностических приборов.

Права пациентов были обеспечены информационным и юридическим сопровождением диагностических процедур, включающим проведение разъяснений сути метода с документальным оформлением формуляра информированного согласия, составленного в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА для медико-биологических исследований.

Обработку статистического материала выполняли с использованием пакета программ MedCalc (Бельгия). Для преодоления возможного математического искажения результатов, с учетом относительно малого количества переменных в группах, параметрические методы статистики использованы не были. Данные указывали с размахом выборок, медианами и межквартильными диапазонами в формате (Me [QI–QIII]), где Me – медиана, QI и QIII – первая и третья квартиль соответственно. Межгрупповые различия независимых выборок анализировали непараметрическим методом Манна – Уитни. Для каждого случая рассчитывали уровень статистической значимости ( $p$ ), а нулевые гипотезы отвергали при  $p < 0.05$ .

Диагностическую надежность стресс-ЭхоКГ в выявлении коронарной недостаточности вычисляли в процессе ROC-анализа с определением чувствительности, специфичности и диагностической точности по стандартным формулам. Значения указывали с доверительными интервалами (ДИ).

## Результаты

Велоэргометрическая стресс-ЭхоКГ была выполнена на всем пациентам, но в пяти случаях проба не была доведена до диагностических критериев. Клинически значимых осложнений нагрузочных тестов с необходимостью медикаментозного лечения или неотложных медицинских манипуляций не было ни в одном эпизоде. Вместе с тем в 19 наблюдениях были зарегистрированы «малые» аритмические осложнения, которые спонтанно проходили после окончания ВЭМ. К их числу относилась редкая суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия.

В процессе выполнения ВЭМ у каждого пациента закономерно увеличивались показатели центральной гемодинамики: ЧСС, САД и двойное произведение (ДП).

В группе больных ИБС ЧСС увеличилась на 63% [54–67], САД – на 31% [27–34], а ДП – на 116% [105–117]. В группе условно здоровых ЧСС возросла на 93% [88–96], САД – на 38% [35–40], а ДП – на 167% [155–173]. Резервные возможности сердечно-сосудистой системы в группе больных ИБС оказались закономерно ниже, чем в группе условно здоровых, ЧСС и ДП на пике нагрузки статистически достоверно отличались ( $p < 0.001$  и  $p = 0.03$  соответственно). Коронарная недостаточность ограничивала нагрузочный рост параметров центральной гемодинамики. Так, в 17 (35%) случаях ВЭМ пришлось прекращать через 10 минут (ТФН = 50 Вт), в 19 (38%) случаях – через 15 минут (ТФН = 75 Вт) и лишь 13 (27%) пациентов прошли все четыре ступени исследования (ТФН = 100 Вт).

Основным диагностическим критерием ИБС при проведении стресс-ЭхоКГ признавали регистрацию нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ. Помимо классической гипокинезии в качестве эквивалента ишемии признавали и альтернативный признак нарушения перфузии – высокоамплитудные постсистолические утолщения (рис. 1).

В общей совокупности пациентов гипокинезия на пике ВЭМ появилась у 15 обследуемых лиц, причем в 10 случаях она распространялась на регионы компетенции ПНА (передние, переднесептальные и апикальные сегменты), а в пяти – на регионы ЛЖ, кровоснабжаемые ПрКА (задние, заднесептальные сегменты). Высокоамплитудные ишемические постсистолические утолщения были зарегистрированы у 25 пациентов и распространялись на регионы ПНА у 22 человек, а на регионы ПрКА – у трех обследуемых лиц. Таким образом, те или иные нарушения локальной систолической функции миокарда в процессе стрессового исследования были выявлены у 40 человек, из которых 38 имели гемодинамически значимые стенозы коронарной артерии (77% группы больных ИБС), два пациента характеризовались ангиографически неизмененными артериями (4% группы условно здоровых).

Анализ диагностической надежности стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС продемонстрировал следующие показатели: чувствительность метода составила 77% (95% ДИ 64–88), специфичность – 96%. Диагностическая точность метода оказалась равной 86% (95% ДИ 77–90).

Дополнительное измерение кровотока в почечной артерии удалось выполнить всем пациентам обеих групп, в процессе регистрации доплеровского спектра не было отмечено затруднений и дополнительных временных

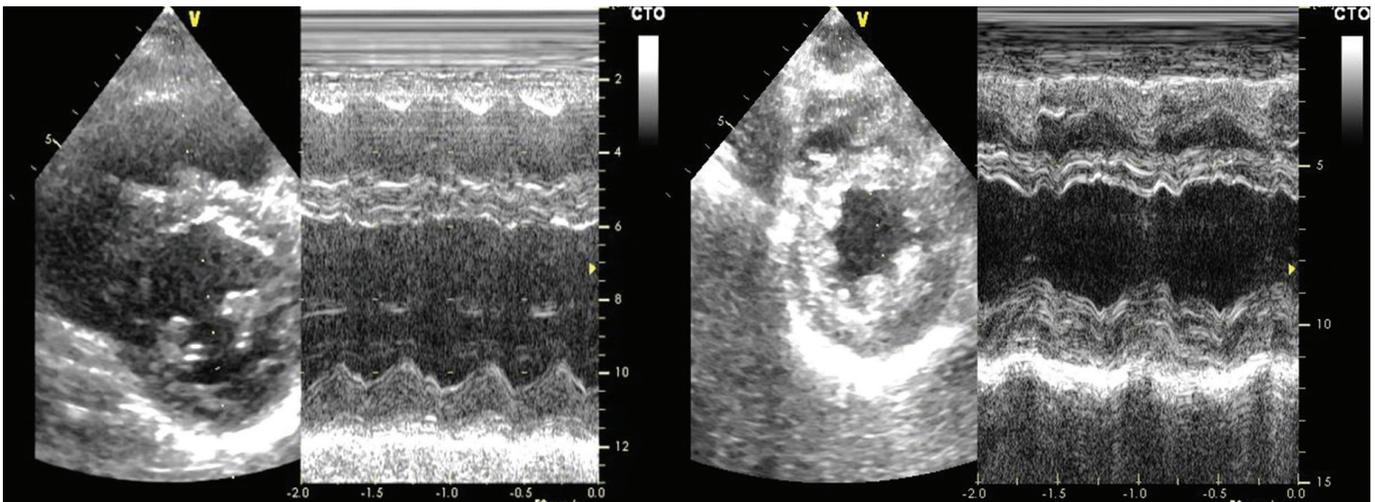


Рис. 1. Гипокинезия переднесептального сегмента (слева) и постсистолические утолщения переднесептального сегмента (справа), зарегистрированные в процессе стресс-ЭхоКГ, у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ПНА

Таблица 1

Нагрузочное изменение пиковой скорости кровотока и резистентного индекса в левой почечной артерии у здоровых добровольцев и пациентов с верифицированной ИБС в виде Ме [LQ–UQ] (\* $p < 0.005$ )

Подгруппа	Нагрузка	Покой		ВЭМ 50 Вт		ВЭМ 75 Вт	
		Vps, см/с	RI	Vps, см/с	RI	Vps, см/с	RI
Условно здоровые, n = 48		72 [67–78]	0.62 [0.58–0.62]	75* [69–80]	0.60 [0.57–0.63]	92* [69–80]	0.64* [0.57–0.63]
Δ% от исходного		-	-	+11%*	-3%	+27%*	+3%
ИБС + артериальная гипертензия, n = 32		67 [65–71]	0.68 [0.66–0.72]	70 [76–83]	0.70 [0.68–0.73]	73 [69–76]	0.72 [0.68–0.74]
Δ% от исходного		-	-	+4%	+6%	+9%	+7%
ИБС + сахарный диабет, n = 8		64 [60–68]	0.72 [0.71–0.74]	66 [64–70]	0.75 [0.72–0.75]	70 [67–72]	0.77 [0.72–0.75]
Δ% от исходного		-	-	+4%	+3%	+10%	+7%
ИБС без артериальной гипертензии и сахарного диабета, n = 9		68 [65–70]	0.69 [0.67–0.72]	73 [70–77]	0.72 [0.68–0.74]	78 [85–92]	0.73 [0.72–0.75]
Δ% от исходного		-	-	+7%	+4%	+15%	+6%

затрат. Для преодоления двигательных-дыхательных помех в конце каждой ступени вращения педалей было кратковременно приостановлено.

Исходные значения Vps-ПА и RI-ПА достоверно не различались, в группе больных ИБС они регистрировались в пределах 60–74 см/с (70.3 [67–72]) и 0.58–0.74 см/с (0.7 [0.62–0.73]) соответственно. В группе условно здоровых – в диапазоне 59–76 см/с (Ме 72 [67–78]) и 0.6–0.7 см/с (0.62 [0.58–0.62]).

С учетом ограниченной ТФН у пациентов первой группы максимальные нагрузочные параметры почечного кровотока оценивали в процессе ВЭМ средней интенсивности, которая в подавляющем большинстве наблюдений оказалась равной 75 Вт.

На обозначенном этапе пробы Vps-ПА у пациентов основной группы измеряли с размахом 69–82 см/с (74.5 [70–78]), а в группе контроля – 80–97 см/с (88.2 [84–94]), при этом различия оказались статистически достоверными ( $p < 0.0001$ ). Значения процентного увеличения Vps-ПА по отношению к исходным оказались равными 12% [2.8–11] и 27% [21.4–37] соответственно.

Закономерно возросло и периферическое сосудистое сопротивление: RI-ПА в основной группе вычисляли в пределах 0.65–0.77 (0.75 [0.79–0.85]), значение составило 7% [5.8–7.7], а в группе условно здоровых добровольцев – в пределах 0.55–0.7 (0.64 [0.57–0.63]), и значение соста-

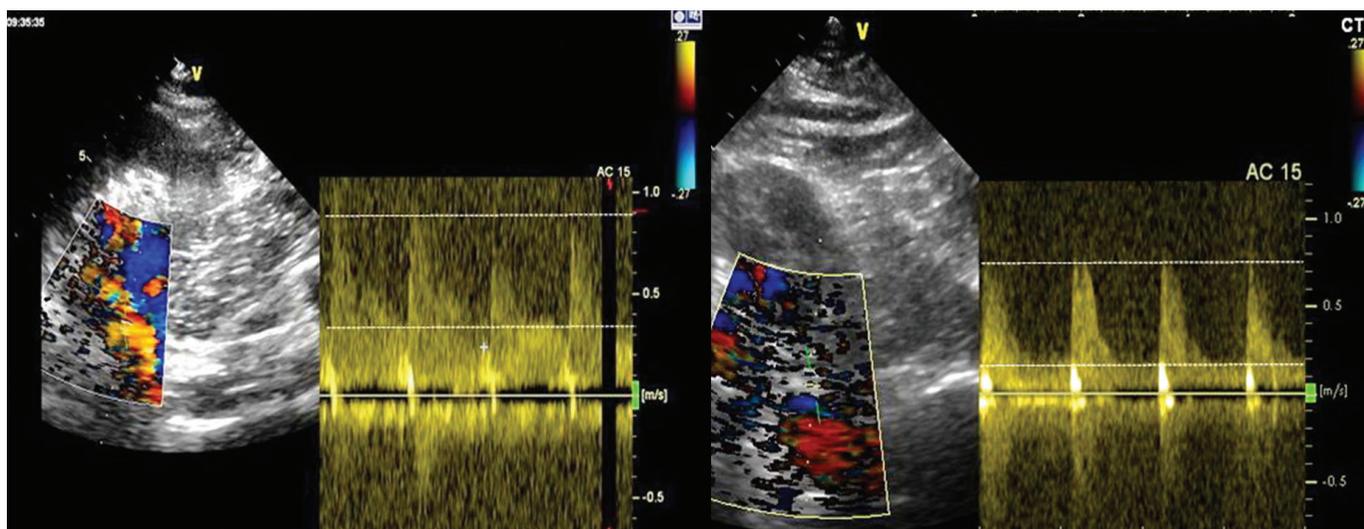
вило 3% [2.5–4.2]. Нагрузочное снижение кортикальной почечной перфузии в группе контроля оказалось менее выраженным ( $p = 0.0035$ ).

Среди пациентов первой группы с ИБС наблюдались различия в нагрузочном изменении ренального кровотока в зависимости от сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии и сахарного диабета (табл. 1).

Типичные примеры «ригидной» и «физиологической» нефрососудистой реактивности в ответ на ВЭМ средней интенсивности представлены на рис. 2.

В результате анализа нагрузочных показателей Vps-ПА и RI-ПА, а также степени их изменения от региона появления признаков ишемии миокарда соответственно бассейнам кровоснабжения ПрКА или ПНА взаимосвязности не выявлено. У двоих пациентов из группы условно здоровых с ложноположительными результатами стресс-ЭхоКГ нагрузочная вазомоторная реактивность характеризовалась удовлетворительными показателями Vps-ПА и RI-ПА и не отличалась от остальных.

Интересным наблюдением оказалось снижение почечного кровотока в процессе нагрузок высокой интенсивности (более 70% субмаксимальной мощности) в группе условно здоровых пациентов. На этапе ВЭМ 100 Вт и более, на пике возрастной физической нагрузки с гендерно-антропометрической поправкой (1.4 Вт/кг массы тела для женщин и 2 Вт/кг для мужчин)



**Рис. 2.** Физиологический тип нефрососудистого кровотока (слева  $V_{ps}$ -ПА 90 см/с;  $RI$ -ПА 0.62) и ригидный тип нефрососудистого кровотока (справа  $V_{ps}$ -ПА 75 см/с;  $RI$ -ПА 0.7) в ответ на нагрузку средней интенсивности, соответствующей ВЭМ 75 Вт

показатель  $V_{ps}$ -ПА снизился и находился в диапазоне 70–82 см/с (74 [72–80]), приближаясь к исходным значениям, зарегистрированным в состоянии покоя. Кроме этого, возрастало сосудистое сопротивление, показатель  $RI$ -ПА был в пределах 0.7–0.78 (0.72 [0.7–0.76]), в некоторых наблюдениях максимальная нагрузочная сосудистая резистентность оказалась чуть выше исходной. Скорее всего, данный феномен был обусловлен децентрализацией кровообращения и перераспределением объема циркулирующей крови в пользу интенсивно работающей двигательной-дыхательной скелетной мускулатуры с уменьшением внутриорганной перфузии.

### Обсуждение

Ультразвуковые методы идентификации скрытых форм ИБС широко применяются в клинической практике на разных этапах диагностического поиска эквивалентов данного социально значимого заболевания. Стресс-ЭхоКГ позиционируется в качестве недорогого способа раннего выявления ишемии миокарда, который может быть использован в условиях малобюджетных учреждений, до направления на томографическую, радиоизотопную или рентгеноконтрастную верификацию заболевания [1, 2].

В процессе исследования подтвердилась диагностическая значимость мозаичной гипокинезии в качестве одного из основных маркеров СКН, однако были выявлены и альтернативные формы ишемической дисфункции миокарда в начальной стадии коронарной недостаточности. Наряду с классической гипокинезией, высокоамплитудные постсистолические утолщения появлялись в ишемизированных участках сердечной мышцы, подверженных привязывающему движению соседних нормально функционирующих сегментов миокарда. Чувствительность и специфичность, рассчитанные в процессе исследования, соответствовали таковым в литературных источниках [11].

Общезвестно, что заболевания сердечно-сосудистой системы зачастую обусловлены комплексным поражением артериального русла. Системный атеро-

склероз нередко сочетается с гипертоническим ремоделированием артериол, медиасклерозом или диабетической ангиопатией. Помимо значимых стенозов, нагрузочное проявление коронарной недостаточности базируется и на лимитированной вазомоторной функции, ограничивающей резервную растяжимость сосудистых стенок, необходимую для адекватного увеличения объемного кровотока в стрессовых условиях.

Целесообразность дополнения стресс-ЭхоКГ исследованием кровотока в почечной артерии обусловлена возможностью оценки общей внутриорганной сосудодвигательной функции в ответ на физическую нагрузку для дефиниции системности сердечно-сосудистого поражения. В практическом применении это становится актуальным в процессе диагностики ИБС у пациентов с артериальной гипертонией и/или сахарным диабетом для дополнительного выявления ригидной сосудистой реакции на стресс. Выбор нефрососудистого сегмента основан на первостепенной подверженности почечного артериального русла вышеуказанным морфофункциональным изменениям и относительной простоте регистрации кровотока при проведении вертикальной ВЭМ без усложнения и пролонгации стресс-ЭхоКГ, что и подтвердилось в проведенном исследовании.

Следует подчеркнуть, что нагрузочное изучение почечного кровообращения осуществлялось и в более ранних работах, при этом одни авторы наблюдали снижение пиковой скорости в сегментарных артериях на высоте интенсивных нагрузок [12], а другие регистрировали неизменность скоростно-резистентных параметров [13]. При этом у пациентов с заболеваниями периферических сосудов, в отличие от здоровых лиц, всегда наблюдалось существенное нагрузочное снижение почечной перфузии [14].

Дискуссионным остается вопрос о трансформации ренального кровообращения при физических нагрузках средней интенсивности и ограниченной продолжительности. Настоящее исследование продемонстрировало, что у здорового человека в процессе ортопозицион-

ной вело-стрессовой нагрузки, соответствующей 70% субмаксимальной пороговой мощности [9], пиковая скорость почечного кровотока не снижается, а заметно возрастает не менее чем на 20% от исходных значений. Данное преобразование сопровождается несущественным повышением периферического сосудистого сопротивления, но не более чем на 5% от исходных значений. У пациентов с системным артериосклерозом, артериальной гипертонией или сахарным диабетом в аналогичных условиях наблюдаются малый нагрузочный рост пиковой скорости кровотока (менее 20%) и более выраженное повышение периферического сосудистого сопротивления (более 5%), что указывает на ригидный тип сосудистой реактивности. Объяснением данному наблюдению может служить то, что в вертикальном положении нагрузочный рост пиковой скорости кровотока в аорторенальных соустьях здорового человека обусловлен увеличением перфузии надпочечников, повышением системного давления в абдоминальном отделе аорты, в том числе и из-за вертикального положения человека, а также отсутствием симпатоадреналового внутриорганного ангиоспазма в раннюю нагрузочную фазу. У пациентов с патологией периферического артериального русла при малых и средних нагрузках присутствует вазомоторная ригидность, лимитирующая обозначенную трансформацию кровотока.

При нагрузках высокой интенсивности у здоровых лиц (более 70% субмаксимальной пороговой мощности) в процессе ВЭМ 100 Вт и более наблюдается закономерное снижение почечной перфузии в пользу мышечного кровоснабжения, что было продемонстрировано в настоящем исследовании и согласуется с литературными данными [12].

### Заключение

Дополнение стресс-ЭхоКГ нагрузочным измерением кровотока в почечных артериях не усложняет и не пролонгирует диагностическую процедуру, но позволяет оценить общую внутриорганную вазомоторную нагрузочную реактивность и является целесообразным для определения системности сердечно-сосудистого поражения у пациентов с ИБС. Ригидный тип нагрузочной нефрососудистой реактивности характеризуется малым ростом пиковой скорости кровотока (менее 20%) и выраженным повышением индекса резистентности (более 5%) на этапе ВЭМ, соответствующей 70% субмаксимальной пороговой мощности.

### Литература

1. Knuuti J. et al. for the ESC Scientific Document Group 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* – 2020. – V. 41. – P. 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Picano E. et al. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2018. – V. 16. – P. 22–34. DOI: 10.1186/s12947-018-0141-z.
3. Picano E. et al. Integrated quadruple stress echocardiography // *Minerva Cardioangiol.* – 2019. – V. 67. – P. 330–339. DOI: 10.23736/S0026-4725.18.04691-1.

4. Scali M.C. et al. Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Quality control of B-lines analysis in stress Echo 2020 // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2018. – V. 16. – P. 20–26. DOI: 10.1186/s12947-018-0138-7.
5. Zagatina A. et al. Role of coronary flow velocity in predicting adverse outcome in clinical practice // *Ultrasound Med. Biol.* – 2018. – V. 44. – P. 1402–1410. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.021.
6. Pellicori P. et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart // *Eur. J. Heart Fail.* – 2021. – V. 23. – P. 703–712. DOI: 10.1002/ejhf.2032.
7. Тривоженко А.Б. и др. Стресс-эхокардиография в определении инотропного резерва левого желудочка на этапах восстановительного лечения пациентов после коронарной хирургии // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2014. – Т. 29. – С. 57–62. [Trivozhenko A.B. et al. Stress-echocardiography in evaluation of left ventricular inotropic reserve at stages of medical rehabilitation in patients after coronary surgery // *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* – 2014. – V. 29. – P. 57–62. In Russian]. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-2-57-62.
8. Кобалава Ж.Д. и др. Современные рекомендации по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2019. – Т. 15. – С. 105–114. [Kobalava Z.D. et al. New guidelines on management of arterial hypertension: key similarities and differences // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2019. – V. 15. – P. 105–114. In Russian]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114.
9. Тавровская Т.В. Велоэргометрия. Санкт-Петербург: ИНКАРТ, 2007. – 208 с. [Tavrovskaya T.V. *Veloergometriya.* St. Petersburg: INKART, 2007. – 208 p. In Russian].
10. AIUM practice guideline for the performance of native renal artery duplex sonography // *J. Ultrasound Med.* – 2013. – V. 32. – P. 1331–1340. DOI: 10.7863/ultra.32.7.1331.
11. Nasir Khan J. et al. Accuracy and prognostic value of physiologist-led stress echocardiography for coronary disease // *Heart Lung Circ.* – 2021. – V. 30. – P. 721–729. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.09.933.
12. Rocha M.P. et al. Renal blood flow during exercise: understanding its measurement with Doppler ultrasound // *J. Appl. Physiol.* – 2023. – V. 134. – P. 1004–1010. DOI: 10.1152/jappphysiol.00392.2022. Epub 2023 Mar 9.
13. Kawakami S. et al. The moderate-intensity continuous exercise maintains renal blood flow and does not impair the renal function // *Physiological Reports.* – 2022. – V. 10. – P. e15420. DOI: 10.14814/phy2.15420.
14. Drew R.C. et al. Renal vasoconstriction is augmented during exercise in patients with peripheral arterial disease // *Physiological Reports.* – 2013. – V. 1. – P. e00154. DOI: 10.1002/phy2.154.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Н.А. Кудрявцева<sup>\*</sup>, С.А. Чорбинская<sup>1</sup>, А.В. Девяткин<sup>1,2</sup>, Г.А. Барышникова<sup>1</sup>, Е.А. Колпаков<sup>1</sup>, М.А. Самушия<sup>1</sup>, С.М. Крыжановский<sup>1</sup>, И.К. Иосава<sup>1</sup>, Е.В. Щепкина<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ» (РАНХиГС), Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», Москва

## PECULIAR FEATURES OF THE COVID-19 CLINICAL COURSE IN PEOPLE OF OLDER AGE GROUPS

N.A. Kudryavtseva<sup>\*</sup>, S.A. Chorbinskaya<sup>1</sup>, A.V. Devyatkin<sup>1,2</sup>, G.A. Baryshnikova<sup>1</sup>, E.A. Kolpakov<sup>1</sup>, M.A. Samushiya<sup>1</sup>, S.M. Kryzhanovskiy<sup>1</sup>, I.K. Iosava<sup>1</sup>, E.V. Schepkina<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

\* E-mail: natalya\_kudryavtseva@inbox.ru

### Аннотация

Несмотря на то что, продлившись 3 года 1 месяц и 24 дня, пандемия COVID-19 по решению ВОЗ была объявлена закончившейся, вирус SARS-CoV-2 не прекратил свое существование, его эволюция продолжается, появляются новые субтипы и генотипы, которые могут определить новый подъем заболеваемости COVID-19 во всем мире. **Цель исследования** – изучение особенностей клинического течения и исходов COVID-19 у больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационар. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Проанализировано 247 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 98 лет с COVID-19. Изучали качественные и количественные показатели клинического течения COVID-19: анамнез настоящего заболевания, данные клинического осмотра больных при госпитализации, результаты общеклинического и биохимического исследований крови и результаты инструментальных исследований – компьютерной томографии органов грудной клетки, электрокардиографии, пульсоксиметрии и термометрии. **Результаты.** В исследовании приняли участие 247 пациентов (49% мужчин и 51% женщин). Средний возраст больных в исследуемой выборке составил 64 [51; 77] года. В зависимости от возраста были сформированы две группы: основная – пациенты пожилого и старческого возраста (заболевшие в возрасте от 60 до 98 лет) и сравнения – пациенты молодого и среднего возраста (заболевшие в возрасте от 18 до 59 лет). Пациенты основной группы отличались высокой полиморбидностью ( $p < 0.001$ ) и повышенным индексом массы тела ( $p = 0.006$ ) в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста. Статистически значимых различий по полу ( $p = 0.780$ ), дню болезни от начала заболевания до госпитализации ( $p = 0.179$ ) и принимаемой этиотропной терапии на амбулаторном этапе ( $p = 0.295$ ) в исследуемых группах выявлено не было. Основными жалобами при госпитализации в группе пациентов пожилого и старческого возраста были одышка, слабость, кашель, субфебрильная температура и психоэмоциональные расстройства. Пациенты основной группы статистически значимо дольше находились в стационаре ( $p = 0.003$ ), в их лечении достоверно чаще использовали высокопоточную кислородотерапию ( $p < 0.001$ ), гемосорбцию ( $p = 0.039$ ), иммунобиологические (левилимаб,  $p = 0.025$ ) и антибактериальные препараты ( $p = 0.008$ ). По результатам статистического анализа лабораторно-инструментальных показателей пациентов основной группы выявлены нарушения сердечного ритма на электрокардиограмме ( $p < 0.001$ ), повышение уровней С-реактивного белка, тропонина, интерлейкина 6 и мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови в день госпитализации, а также гипергликемия и электролитные нарушения. В ходе лечения COVID-19 у 23% больных основной группы развивались различные осложнения: диарея (10%), спонтанные венозные и артериальные кровотечения (5.5%), тромбозы вен и артерий (2.7%) и желудочно-кишечное кровотечение (1.5%). **Заключение.** В группе пациентов пожилого и старческого возраста COVID-19 протекает с более выраженными воспалительными и гипоксическими нарушениями в разных органах и тканях вследствие полиморбидности и естественного иммунобиологического старения организма. Возраст, сопутствующие заболевания, повышенный индекс массы тела и электролитные нарушения крови у больных старших возрастных групп явились основными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

**Ключевые слова:** вирус SARS-CoV-2, COVID-19, пожилой и старческий возраст, госпитализация, полиморбидность, индекс массы тела, осложнения, гипергликемия, артериальные и венозные кровотечения, нарушения сердечного ритма, электролитные нарушения.

**Abstract**

COVID-19 pandemics, which lasted for 3 years 1 month and 24 days, has been declared by WHO over. Despite of it, SARS-CoV-2 virus has not ceased its existence, its evolution; new subtypes and genotypes appear, thus provoking the risk of new COVID-19 spread around the world. **Purpose.** To study peculiar features of COVID-19 clinical course and outcomes in hospitalized elderly and old patients. **Materials and methods.** A single-center retrospective cohort study has been conducted. 247 medical records of patients aged 18–98 with COVID-19 were analyzed. Qualitative and quantitative parameters of COVID-19 clinical course were assessed: anamnesis of the present disease, clinical findings on admission, findings of clinical and biochemical blood tests and instrumental examinations – computed tomography of the chest, electrocardiography, pulse oximetry and thermometry. **Results.** 247 patients (49% men and 51% women) were included in the study. Average age was 64 [51; 77] years. Two groups were formed depending on patients' age: studied group included elderly and old patients (aged 60–98 years) and comparison group – young and middle-aged patients (aged 18–59 years). Patients of the studied group had high polymorbidity ( $p < 0.001$ ) and increased BMI ( $p = 0.006$ ) in comparison to young and middle-aged patients. There were no statistically significant difference in both groups in gender ( $p = 0.780$ ), in days from the disease onset till admission to the hospital ( $p = 0.179$ ) and in the etiotropic therapy taken out-patiently ( $p = 0.295$ ). Basic complaints on admission in the group of elderly and old patients were shortness of breath, weakness, cough, low-grade fever and psycho-emotional disorders. Patients of the studied group stayed in the hospital statistically significantly longer ( $p = 0.003$ ). Their treatment included more often high-flow oxygen therapy ( $p < 0.001$ ), hemosorption ( $p = 0.039$ ), immunobiological drugs (Levelimab,  $p = 0.025$ ) and antibacterial drugs ( $p = 0.008$ ). By the results of statistical analysis of laboratory and instrumental findings, patients from the studied group more often had various heart rhythm disturbances at electrocardiograms ( $p < 0.001$ ), increased levels of C-reactive protein, troponin, interleukin 6 and brain natriuretic hormone (NT-proBNP) in blood plasma on admission as well as hyperglycemia and electrolyte disturbances. During COVID-19 therapy, 23% of patients from the studied group developed various complications: diarrhea (10%), spontaneous venous and arterial bleeding (5.5%), thrombosis of veins and arteries (2.7%) and gastrointestinal bleeding (1.5%). **Conclusion.** In the group of elderly and old patients with COVID-19, inflammatory and hypoxic disorders in various organs and tissues were more pronounced due to polymorbidity and natural immunobiological aging of the body. Age, concomitant diseases, increased BMI and blood electrolyte disturbances in patients of older age groups were basic risk factors for severe course and unfavorable outcomes.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, COVID-19, elderly and old age, hospitalization, multimorbidity, body mass index, complications, hyperglycemia, arterial and venous bleeding, heart rhythm disturbances, electrolyte disturbances.

*Ссылка для цитирования: Кудрявцева Н.А., Чорбинская С.А., Девяткин А.В., Барышникова Г.А., Колтаков Е.А., Самушия М.А., Крыжановский С.М., Иосава И.К., Щепкина Е.В. Особенности клинического течения COVID-19 у лиц старших возрастных групп. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 28–36.*

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) стала главным событием мировой медицины XXI в. В настоящее время COVID-19 больше не представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение [1]. Однако вирус SARS-CoV-2 не перестал представлять угрозу для людей, так как его эволюция продолжается и вероятность будущего подъема заболеваемости COVID-19 остается вполне реальной и актуальной проблемой здравоохранения. В этой связи одним из наиболее приоритетных направлений контроля заболеваемости COVID-19 является определение целевых групп населения, у которых наиболее высок риск неблагоприятного течения COVID-19. В результате проведенного ретроспективного клинико-эпидемиологического анализа заболеваемости, госпитализаций и смертности в России в период первых трех волн пандемии COVID-19 была установлена прямая зависимость этих показателей от возраста больных [2].

Пожилой и старческий возраст, согласно эпидемиологическим данным, оказался одним из наиболее важных факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Эти данные согласуются с работами других, как отечественных, так и зарубежных исследователей [3–6]. То, что COVID-19 чаще всего протекает тяжело у пациентов старше 60 лет и риск неблагоприятного исхода возрастает в группе больных пожилого и старческого возраста, было продемонстрировано и в нашем предыдущем исследовании, проведенном в период первых четырех волн эпидемиологического подъема заболеваемости COVID-19 с участием 4275 пациентов, госпитализированных в стационар. Если в начале пандемии, в период первой волны

(03.2020 – 07.2020 гг.), лечение в стационаре проходили в основном пациенты в возрасте 40–59 лет, то в период последующих волн среди госпитализированных больных доминировали лица в возрасте 60 лет и старше.

При этом у пациентов старших возрастных групп, по данным некоторых исследователей, может наблюдаться атипичная картина заболевания COVID-19 вследствие сниженной иммунной реактивности, наличия инволютивных изменений в органах и системах организма и сопутствующих хронических заболеваний в анамнезе, поэтому необходимо учитывать, что в этой возрастной группе симптомы COVID-19 могут быть маловыраженными и не соответствовать тяжести заболевания [8]. Например, такой симптом COVID-19, как фебрильная температура, наблюдается только у 20–30% заболевших в возрасте старше 70 лет или отсутствует вообще [9]. Нередко COVID-19 манифестирует с таких атипичных симптомов, как делирий, бред, падения, конъюнктивит, тахипноэ, тахикардия или снижение артериального давления, что подчас вводит в заблуждение медицинский персонал, и пациент ошибочно направляется не в профильное отделение [8].

*Цель исследования* – сравнительный анализ клинических симптомов, подходов к лечению и исходов COVID-19 у больных пожилого и старческого возраста в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста.

**Материалы и методы**

Нами было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в ходе которого проанализировано 247 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 98 лет, госпитализированных в инфекционные

## Инициальные характеристики пациентов

Оцениваемый параметр	Основная группа, n = 147	Группа сравнения, n = 100	P
Пол:			
■ женский	71 (48.3%)	55 (55.0%)	0.301
■ мужской	76 (51.7%)	45 (45.0%)	
Возраст, лет	74 [67; 84]	47.0 [40; 54]	<0.001*
ИМТ	29.32 [25.56; 33.1]	27.02 [23.91; 29.29]	0.001*
День болезни до госпитализации	5.0 [4.0; 8.0]	6.0 [4.0; 8.0]	0.658

и перепрофилированные отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ в периоды третьей и четвертой волн эпидемиологического подъема заболеваемости COVID-19 в России с диагнозом «U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19», вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Все пациенты при поступлении в стационар подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных. Критериями включения были возраст – от 18 лет и старше и подтвержденный лабораторно COVID-19. Критерии исключения – возраст младше 18 лет, беременность, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19 у пациента и информированного добровольного согласия на обработку персональных данных. Изучали качественные и количественные показатели клинического течения COVID-19, включающие жалобы, анамнез болезни, сопутствующие заболевания, данные клинического осмотра, результаты общеклинического и биохимического исследования крови при поступлении и в динамике на шестые – восьмые сутки госпитализации, результаты инструментального обследования – компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), электрокардиографии (ЭКГ), пульсоксиметрии и термометрии. Всю информацию (исходную и полученную в динамике) занесли в электронные таблицы Microsoft Office Excel (2016) (Microsoft, США). Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.9). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро – Уилка. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 247 пациентов. Средний возраст в исследуемой группе составил 64 [51; 77] года (49% мужчин и 51% женщин). В зависимости от возраста были сформированы две группы: основная – лица пожилого и старческого возраста (заболевшие в возрасте от 60 до 98 лет) и сравнения – лица молодого и среднего возраста (заболевшие в возрасте от 18 до 59 лет).

Средний возраст пациентов основной группы составил 74 [67.0; 84.0] года, в то время как средний возраст пациентов в группе сравнения был 47 [39.75; 54.25] лет, разница между группами статистически значима ( $p < 0.001$ ). Среди всех заболевших преобладали пациенты с избыточной массой тела – суммарно индекс массы тела (ИМТ) составил 27.9 [24.62; 31.86]. Причем в группе пожилых пациентов ИМТ был статистически значимо выше, чем в группе сравнения: 29.32 [25.56; 33.1] в сравнении с 27.02 [23.91; 29.91], ( $p = 0.001$ ). В среднем пациенты поступали в стационар на пятые [4.0; 8.0] сутки от появления первых симптомов заболевания (табл. 1).

Антиковидную вакцинацию до госпитализации прошли 50% всех больных. На амбулаторном этапе 50% всех заболевших получали этиотропное лечение, из них 21% – антибактериальными и 36.5% – противовирусными препаратами, среди которых на долю фавипиравира и риамиловира пришлось 21%. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах по гендерному признаку ( $p = 0.301$ ), дню болезни от начала заболевания до госпитализации ( $p = 0.658$ ), а также различия в проводимой на амбулаторном этапе этиотропной терапии ( $p = 0.078$ ).

Подавляющее большинство заболевших COVID-19 при поступлении в стационар предъявляли жалобы на слабость (85%), кашель (63%) и повышение температуры тела выше 37 °С (60%), вместе с тем в основной группе пациентов у 67.4% заболевших температура тела не превышала 37.5 °С, тогда как в группе сравнения у большей части больных (42%) отмечалась гипертермия выше 38 °С (рис. 1).

При сравнении двух групп было отмечено, что жалобы на различного рода расстройства психоэмоционального фона и субфебрильную температуру чаще встречались в основной группе пациентов ( $p < 0.001$ ), тогда как жалобы на аносмию ( $p < 0.001$ ), дисгевзию ( $p < 0.001$ ) и диарею ( $p = 0.020$ ) чаще преобладали в группе сравнения.

У 93% пациентов основной группы в анамнезе были различные хронические заболевания, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения (66%,  $p < 0.001$ ). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречающимися были артериальная гипертензия (АГ) – 82%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 52%, острые сосудистые осложнения в анамнезе (острый инфаркт миокарда (ОИМ) / острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) – 30%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 30%, фибрилляция предсердий (ФП) – 28% (из них 21% – пароксизмальная форма) (рис. 2).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили КТ ОГК, ЭКГ и пульсоксиметрию. В целом по результатам КТ ОГК поражение легочной ткани было диагностировано у большинства пациентов (59%) и чаще всего соответствовало показателю КТ-1 (поражение легочной ткани до 25% объе-

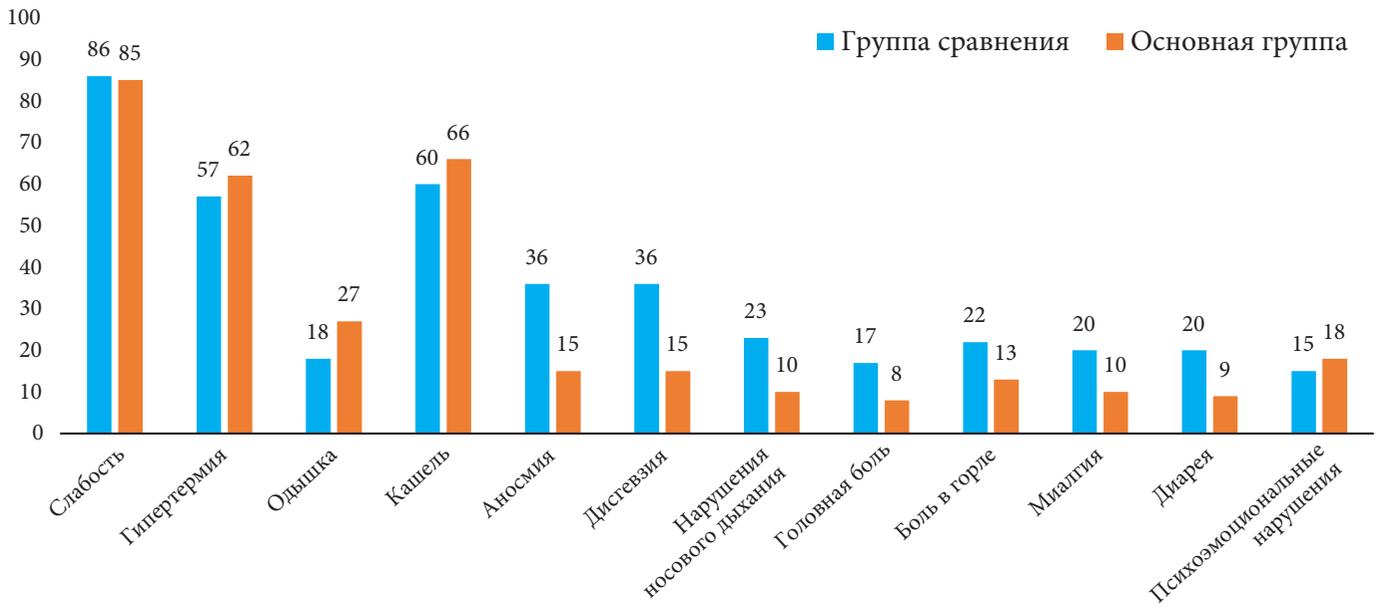


Рис. 1. Основные жалобы у больных COVID-19 при поступлении в стационар, %

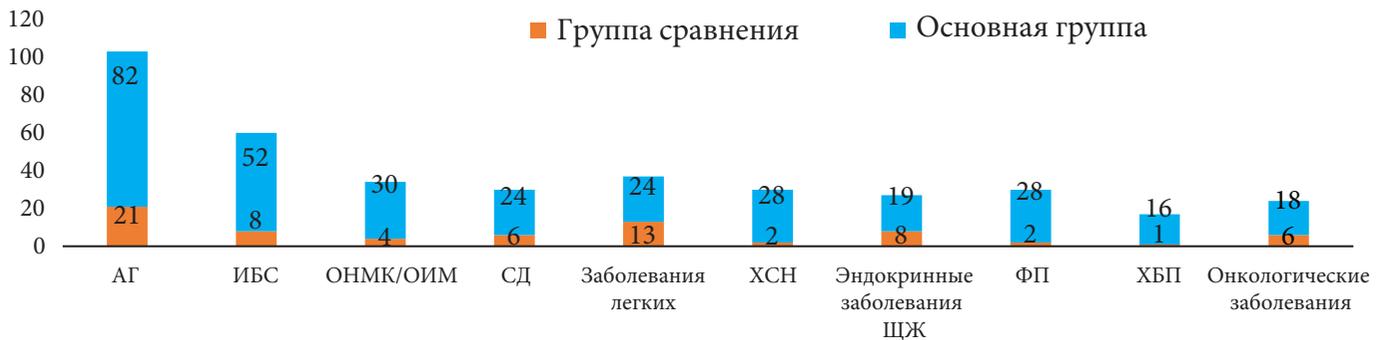


Рис. 2. Частота встречаемости хронических заболеваний в группах сравнения, %

Таблица 2

Инструментальное исследование: КТ ОГК

Результаты исследования	Основная группа, n = 147	Группа сравнения, n = 100	P
<i>КТ ОГК при госпитализации</i>			
КТ-0	26 (17%)	20 (20.0%)	0.117
КТ-1	81 (55.1%)	65 (65.0%)	
КТ-2	17 (11.6%)	10 (10.0%)	
КТ-3	16 (10.9%)	4 (4.0%)	
КТ-4	7 (4.8%)	1 (1.0%)	
<i>КТ ОГК в динамике</i>			
КТ-0	15 (10.2%)	18 (18.0%)	0.001
КТ-1	48 (32.7%)	51 (51.0%)	
КТ-2	30 (20.4%)	16 (16.0%)	
КТ-3	23 (15.6%)	7 (7.0%)	
КТ-4	31 (21.1%)	8 (8.0%)	

ма), показатели сатурации кислорода у 82% пациентов были выше 95%. При анализе полученных исходных данных между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий, однако при динамическом наблюдении (на шестой – восьмой день госпитализации) в основной группе пациентов, несмотря на проводимое лечение, результаты повторной КТ органов грудной клетки были достоверно хуже:

у 31% больных увеличился объем поражения легочной ткани, тогда как в группе сравнения отрицательная динамика наблюдалась только у 18% заболевших ( $p=0.001$ ) (табл. 2).

На электрокардиограмме у 53% заболевших регистрировались различные нарушения сердечного ритма, причем в группе пациентов пожилого и старческого возраста достоверно чаще встречалась ФП ( $p=0.001$ ) (табл. 3).

При сравнении результатов лабораторных показателей крови в исследуемых группах обращают на себя внимание более высокие показатели концентрации С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), ргоBNP и тропонина у пациентов основной группы. Кроме того, у 52% заболевших этой группы отмечаются гипергликемия, гипокальциемия (26%) и гипокалиемия (18%). Существенных различий в количестве лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, ферритина, креатинина, АЛТ, АСТ и D-димера в сыворотке крови в группах сравнения не обнаружено (табл. 4).

При анализе этих же показателей в динамике на шестой – восьмой день от момента госпитализации отмечалось статистически значимое увеличение концентрации D-димера и количества нейтрофилов в крови пациентов основной группы, что может свидетельствовать о гиперкоагуляционных нарушениях, присоединении бактериальной инфекции или активации собственной условно-патогенной флоры (рис. 3).

## Инструментальное исследование: ЭКГ при госпитализации

Оцениваемый параметр	Все, n = 246	Группа сравнения, n = 100	Основная группа, n = 146	P
ЭКГ с нарушениями ритма	131 (53.3%)	41 (41.0%)	90 (61.6%)	0.001*
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	53 (21.5%)	22 (22.0%)	31 (21.2%)	0.886
Внутрижелудочковые блокады	27 (11.0%)	9 (9.0%)	18 (12.3%)	0.412
Пароксизм ФП	26 (10.6%)	2 (2.0%)	24 (16.4%)	<0.001*
Атриовентрикулярные блокады	10 (4.1%)	1 (1.0%)	9 (6.2%)	0.052
Экстрасистолия	9 (3.7%)	3 (3.0%)	6 (4.1%)	0.742
Синусовая тахикардия	7 (2.8%)	4 (4.0%)	3 (2.1%)	0.447
Ритм электрокардиостимулятора	3 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0.273

Таблица 4

## Лабораторные показатели крови при госпитализации

Показатель	Основная группа, n = 146	Группа сравнения, n = 100	P
СРБ (< 1)	35.8 [15.95; 88.03]	17.25 [6.36; 46.7]	0.002*
Калий 3.6–5.3 ммоль/л	3.6 [3.6; 3.9]	3.6 [3.6; 3.6]	0.018*
Кальций 1.10–1.35 ммоль/л	1.2 [1.1; 1.2]	1.2 [1.2; 1.2]	0.001*
Тропонин 0–0.034 мкг/л	0.0 [0.0; 0.02]	0.0 [0.0; 0.0]	< 0.001*
Лейкоциты (4.0–8.8) × 10 <sup>9</sup> г/л	6.0 [4.43; 6.17]	6.0 [3.8; 6.0]	0.169
Нейтрофилы (2.04–5.09) × 10 <sup>9</sup> г/л	5.15 [2.85; 5.8]	5.7 [3.43; 5.8]	0.430
Моноциты (0.09–0.60) × 10 <sup>9</sup> г/л	0.5 [0.35; 0.61]	0.5 [0.5; 0.56]	0.131
Лимфоциты (1.2–3.00) × 10 <sup>9</sup> г/л	1.06 [0.76; 1.3]	1.14 [0.78; 1.3]	0.655
Тромбоциты (180–320) × 10 <sup>9</sup> г/л	175.0 [142.0; 186.5]	180.0 [166.25; 180.0]	0.093
Скорость оседания эритроцитов (5–18) мм/ч	18.0 [18.0; 28.0]	18.0 [18.0; 27.0]	0.601
Ферритин (20–250) нг/мл	252.15 [120.0; 503.25]	285.55 [120.0; 541.4]	0.971
D-димер (< 250) нг/мл	250.0 [250.0; 296.0]	250.0 [250.0; 250.0]	0.055
IL-6 (< 10.00) пг/мл	30.68 [14.1; 76.29]	22.12 [10.0; 37.8]	0.003*
Глюкоза (3.9–6.1) ммоль/л	6.27 [5.6; 7.39]	5.6 [5.6; 6.32]	0.006*

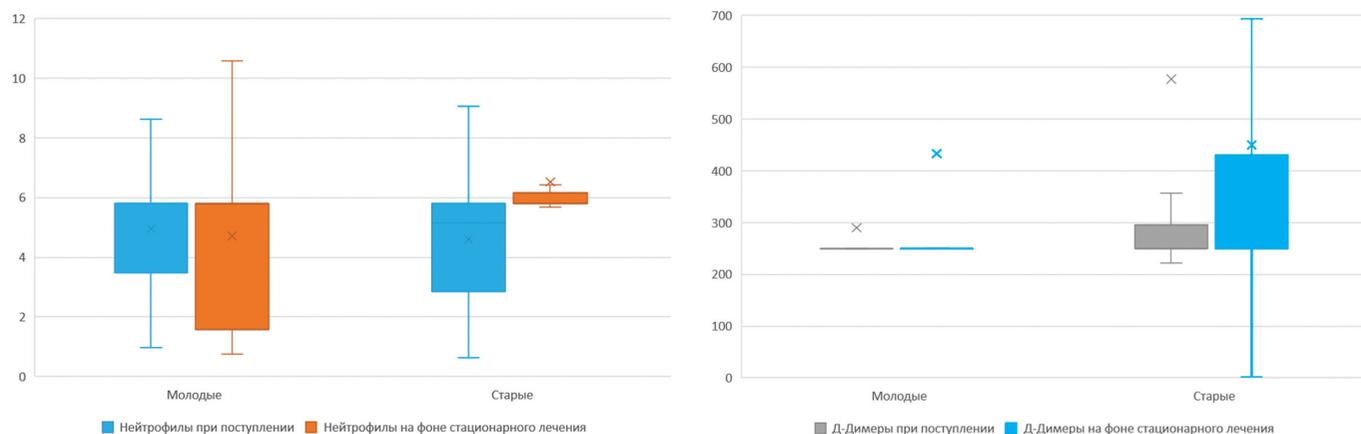


Рис. 3. Лабораторные показатели крови в динамике: при поступлении и на шестой – восьмой день лечения

Количество дней госпитализации в целом по группе составило 11.0 [8.0; 15.0]. Пациенты основной группы статистически значимо дольше проходили лечение в стационаре в сравнении с группой пациентов молодого и среднего возраста (12.0 [8.0; 17.0]) (ОШ 10.0 [7.0; 14.0],  $p = 0.003$ ), и риск перевода в отделение ОРИТ у них был в 3.5 раза выше (ОШ 3.57 [1.85; 6.89],  $p < 0.001$ ), чем в группе сравнения, что свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 в группе пожилых пациентов с более выраженными воспалительными и гипоксическими нарушениями.

Все заболевшие получали лечение в соответствии с действующими на тот период времени клиническими рекомендациями («Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). В качестве патогенетической терапии всем пациентам назначали глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), иммунобиологические препараты (левилимаб, тоцилизумаб и олокизумаб) и антикоагулянты. Многие больные получали различные группы препаратов для лечения сопутствующей патологии. Сравнение лекарственной терапии по группам показало,

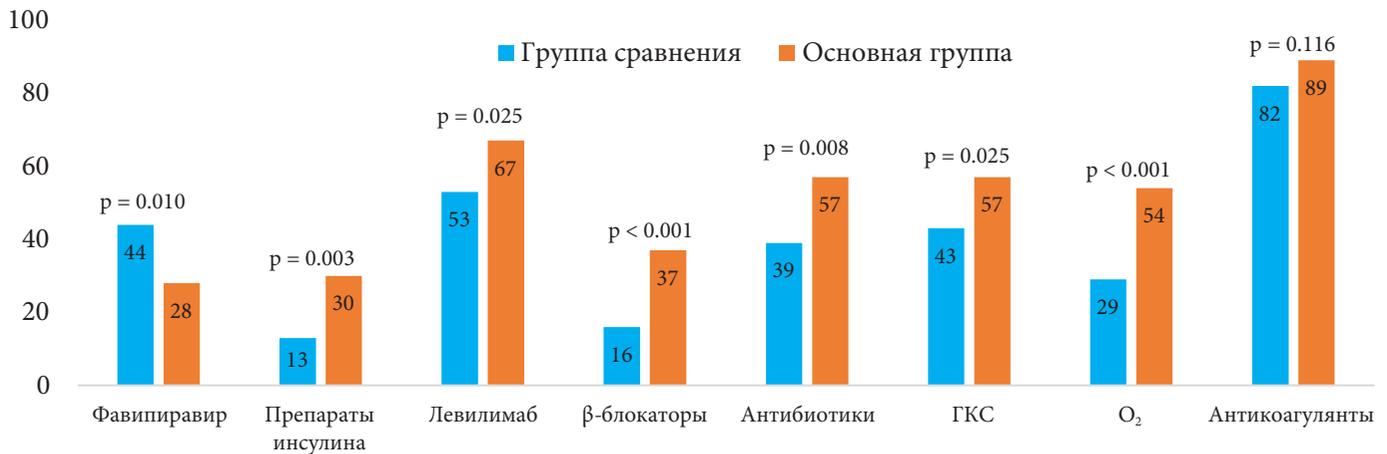


Рис. 4. Применение лекарственных препаратов в период госпитализации по группам сравнения, %

что в основной группе статистически значимо чаще назначали антибиотики ( $p = 0.008$ ), в частности из группы карбапенемов ( $p = 0.039$ ) и цефалоспоринов ( $p < 0.001$ ), иммунобиологические препараты (левелимаб,  $p = 0.025$ ), бета-блокаторы ( $p < 0.001$ ), диуретики ( $p < 0.001$ ) и препараты инсулина ( $p = 0.003$ ). Кроме того, в основной группе в лечении COVID-19 достоверно чаще использовали высокопоточную кислородотерапию (54% в сравнении с 29%,  $p < 0.001$ ) и гемосорбцию (19% в сравнении с 9%,  $p = 0.039$ ), чем в группе сравнения (рис. 4).

У 20% больных во время лечения возникали различные осложнения. Наиболее частыми из них были диспепсические расстройства (абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея) – 17%, из них антибиотико-ассоциированная диарея – 10%, острые нарушения сердечного ритма (пароксизм ФП) – 5%, артериальные и венозные кровотечения – 3%, тромбозы вен и артерий – 3%, вторичные инфекции верхних дыхательных путей – 1.6%, ОИМ – 1.5% и желудочно-кишечные кровотечения – 1.2%. При последующем анализе в группе пожилых пациентов шанс возникновения кровотечений оказался в 12 раз выше, чем в группе сравнения (ОШ 12.34 [0.7; 216.29],  $p = 0.023$ ), при том что статистически значимой разницы в назначении антикоагулянтов в группах сравнения получено не было.

Умерших от COVID-19 в группе пожилых пациентов было достоверно больше (34.5% в сравнении с 12.0%,  $p < 0.001$ ). Основными причинами смерти явились острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – 67%, полиорганная недостаточность – 10% и сердечно-легочная недостаточность – 23%. Частота ОРДС в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (22.4% в сравнении с 10.0%,  $p < 0.001$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании средний возраст всех госпитализированных больных с COVID-19 составил 64.0 года [51.0; 77.0], медиана возраста в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (74 [67; 84] года в сравнении с 47.0 [39.75; 54.25],  $p < 0.001$ ). Так, по результатам проведенного С. Wei и соавт. ретроспективного исследования с участием 566 стационарных больных COVID-19 медиана возраста заболевших составила 61.5 года, а средний возраст госпитализированных

больных с COVID-19 в возрасте от 48 до 100 лет, по данным А.Л. Верткина, составил 79 лет среди женщин и 73 года среди мужчин [7–9].

В группе пациентов пожилого и старческого возраста было статистически значимо больше больных с избыточной массой тела и ожирением, что сопоставимо с данными, полученными в других исследованиях [14]. Избыточная масса тела и ожирение, по результатам крупных российских исследований АКТИВ и АКТИВ-2, ассоциируются с более тяжелым течением COVID-19, нередко осложняющимся формированием острого повреждения почек и развитием «цитокинового шторма» [15]. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с ожирением вследствие гормонального дисбаланса чаще встречаются нарушения регуляции иммунного ответа и, как следствие, увеличение в плазме крови концентрации ряда провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-6 [16].

Среди пациентов пожилого и старческого возраста статистически значимо больше лиц с хроническими заболеваниями ( $p < 0.001$ ), что совпадает с данными различных российских и зарубежных исследований [17–19]. Полиморбидность в сочетании с возрастом – основной фактор неблагоприятного прогноза у госпитализированных пациентов с COVID-19. И чем больше сопутствующих заболеваний у больного, тем тяжелее течение заболевания и выше риск неблагоприятного исхода COVID-19. Так, по данным проведенного российского анализа, наличие хотя бы одного хронического заболевания в анамнезе способствовало повышению частоты летальных исходов до 13.9% в сравнении с пациентами без сопутствующих заболеваний – 9.4% [20, 21].

У пациентов пожилого и старческого возраста при поступлении в стационар статистически значимо чаще отмечались жалобы на тревогу, страх смерти или бессонницу ( $p = 0.035$ ). По данным многих исследований, в клинической картине заболевания не только молодых, но и в особенности пожилых пациентов часто доминируют нервно-психические расстройства (бессонница, чувство тревоги, страх и делирий), которые могут сопровождаться дисфункцией симпатической нервной системы, способствующей развитию различных нарушений сердечного ритма [22–24]. Все это усугубляет тяжесть течения COVID-19, в особенности среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Так, по

результатам нашего исследования, у пожилых пациентов статистически значимо чаще регистрировались различные нарушения сердечного ритма на ЭКГ, проводимой при госпитализации ( $p < 0.001$ ). Надо отметить, что помимо нарушений симпатической регуляции способствовать развитию аритмий могут и электролитные расстройства плазмы крови [25]. Так, в группе пациентов пожилого и старческого возраста у 26% больных отмечалась гипокальциемия ( $p = 0.001$ ) и у 18.5% – гипокалиемия. Исходя из этого, мы считаем, что больным COVID-19 показаны определение и тщательный мониторинг концентрации электролитов плазмы крови с последующей коррекцией нарушений, а также измерение интервала QT до назначения медикаментозной терапии, влияющей на длительность интервала QTc [26].

В биохимических анализах крови у пациентов пожилого и старческого возраста обращает на себя внимание повышение уровней проBNP, тропонина, СРБ и ИЛ-6. По данным различных обзоров, повышение уровня этих показателей является прогностически неблагоприятным признаком тяжелого течения COVID-19, а также маркером развития сердечно-сосудистых осложнений [27].

У 108 (43.9%) больных COVID-19 при госпитализации обнаружена гипергликемия, при том что сахарный диабет (СД) в анамнезе был лишь у 44 (18%) заболевших. Доля пациентов с повышенным уровнем глюкозы в крови была статистически значимо больше в группе пациентов пожилого и старческого возраста, чем в группе сравнения (52% в сравнении с 32%,  $p = 0.008$ ). При дальнейшем сопоставлении анамнеза и полученных лабораторных данных оказалось, что в основной группе из 76 больных с гипергликемией у 49% она, скорее всего, обусловлена наличием СД в анамнезе, а у 51% выявлена впервые. В литературе обсуждаются несколько механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 на углеводный обмен: это и прямое цитотоксическое воздействие на  $\beta$ -клетку вследствие репликации вируса, и опосредованное повреждение панкреатических  $\beta$ -клеток, связанное со снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 на их поверхности, развитием генерализованного воспаления с активацией системы врожденного иммунитета. Все это может привести не только к транзиторной гипергликемией на фоне деструкции клеток, но и к развитию СД [28]. По результатам российских исследователей, у 63.3–74.3% больных COVID-19 с гипергликемией в остром периоде после проведенного лечения и регресса изменений в легких наблюдалась нормализация уровня глюкозы, у 15.4–16.7% гипергликемия сохранялась, а у 9–13% из них после проведения дополнительного исследования был впервые диагностирован СД. Именно впервые возникшая гипергликемия в острый период COVID-19 ассоциировалась с более неблагоприятным прогнозом и более высокой частотой нарушений углеводного обмена в постковидном периоде [29].

При динамическом наблюдении пациентов на шестой – восьмой день госпитализации в лабораторных показателях крови пожилых пациентов отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества нейтрофилов и повышения уровня D-димера, что может быть проявлением более выраженного системного воспалительного процесса с гиперкоагуляционными и гипоксическими нарушениями, присоединением вторичной бактериальной инфекции или активацией условно-патогенной флоры

[30]. Согласно ранее проведенным исследованиям, у пожилых пациентов с летальным исходом наблюдалось более высокое содержание нейтрофилов, обусловленное присоединением вторичной бактериальной инфекции на фоне сниженной иммунной реактивности организма, что приводит к более частому назначению антибактериальных препаратов в группе пожилых пациентов [8–10]. По результатам нашего исследования, в основной группе исследования антибактериальные препараты применялись статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (56.2% в сравнении с 39.0%,  $p = 0.008$ ).

Кроме того, обращает на себя внимание частота осложнений в виде спонтанных кровотечений и тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий в назначении антикоагулянтной терапии между двумя группами сравнения (89% в сравнении с 82%,  $p = 0.142$ ). Вопрос патогенеза спонтанных кровотечений и факторов риска этого осложнения у больных COVID-19 на данный момент мало изучен. По мнению некоторых исследователей, он связан с побочным эффектом проводимой антикоагулянтной терапии [31]. На наш взгляд, этот вопрос заслуживает дальнейшего более детального анализа и обсуждения. В настоящее время введение низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах является эффективным и безопасным методом профилактики тромботических осложнений в группе госпитализированных пациентов [32, 33]. Необходимо помнить, что в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений подбор дозы гепарина целесообразно осуществлять под контролем анти-Xa-активности в крови [11].

В сравнении с группой пациентов молодого и среднего возраста пациенты пожилого и старческого возраста чаще нуждаются в проведении оксигенотерапии и проходят лечение в отделении интенсивной реанимационной терапии (37% в сравнении с 14%,  $p < 0.001$ ), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у основной группы пациентов с развитием ОРДС и дыхательной недостаточности, приводящим к гипоксическим и микроциркуляторным нарушениям в различных органах и развитию полиорганной недостаточности [11–13].

Ограничением исследования являлся его одноцентровой и ретроспективный характер.

## Заключение

В ходе исследования у пациентов пожилого и старческого возраста обнаружена высокая частота сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на клиническую картину заболевания COVID-19 и в совокупности с возрастом и повышенным ИМТ являются основными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

Вследствие декомпенсации хронических заболеваний и биологического старения организма у больных старших возрастных групп высока вероятность развития осложнений в виде пневмонии, ОРДС, венозных и артериальных тромбозов, различных нарушений сердечного ритма, спонтанных кровотечений и бактериальных осложнений, приводящих к сепсису и полиорганной не-

достаточности. Нормализация массы тела является стратегической задачей современной медицины и может способствовать профилактике респираторных заболеваний, тяжелого течения и осложнений новой коронавирусной инфекции. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 должно включать мероприятия по выявлению и коррекции электролитных расстройств, нарушений системы гемостаза с индивидуальным подбором оптимальной дозы антикоагулянтов под контролем коагулограммы и профилактике бактериальных осложнений.

Увеличение средней продолжительности жизни населения – это одна из ключевых задач, решаемых сегодня на уровне страны в целом, поэтому дальнейшее изучение гериатрических особенностей клинического течения заболевания COVID-19, его осложнений и основных факторов риска неблагоприятного исхода позволит разработать целевой лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов, повысить эффективность лечения и улучшить прогноз пациентов старших возрастных групп с COVID-19.

## Литература

1. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Карпова Л.С. и др. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 4–16 [Karpova L.S. et al. Comparison of the first three waves of the COVID-19 pandemic in Russia (2020–2021) // *Epidemiology and vaccination*. – 2022. – V. 21. – No. 2. – P. 4–16. In Russian]. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-212-4-16.
3. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – No. 395. – P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Chu D.K.W. et al. Molecular diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia // *Clin. Chem.* – 2020. – No. 66. – P. 549–555. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029.
5. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New Eng. J. Med.* – 2020. – V. 382. – No. 18. – P. 1708–1720. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
6. Акимкин В.Г. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 27–35 [Akimkin V.G. et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 2022. – V. 99. – No. 3. – P. 269–286. In Russian]. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.
7. Кудрявцева Н.А. и др. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных // Кремлевская медицина. – 2023. – № 1. – С. 25–32. [Kudryavtseva N.A. et al. Features of COVID-19 in hospitalized patients // *Kremlin Medicine* – 2023. – No. 1. – P. 25–32. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv.
8. Верткин А.Л. и др. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией // Лечащий врач. – 2022. – № 7–8. – С. 10–13. [Vertkin A.L. et al. Comorbid diseases and the structure of mortality of patients with new coronavirus infection // *Attending physician*. – 2022. – No. 7–8. – P. 10–13. In Russian]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001 DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001.
9. Wei C. et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19 // *BMC Geriatr.* – 2020. – No. 20. – P. 395. DOI: 10.1186/s12877-020-01811-5.
10. [http://25.rospotrebnadzor.ru/news//asset\\_publisher/b2yT/content/здоровье-и-возраст](http://25.rospotrebnadzor.ru/news//asset_publisher/b2yT/content/здоровье-и-возраст).
11. Авдеев С.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия. – 2021. – Т. 10. – № 08.02. [Avdeev S.N. et al. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)”. – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. In Russian].
12. Тер-Багдасарян Л.В. и др. Описание клинической картины COVID-19 у пациентов с летальным исходом // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 52–60. [Ter-Bagdasaryan L.V. et al. Description of the clinical picture of COVID-19 in patients with a fatal outcome // *Infektsionnye bolezni (Infectious Diseases)*. – 2022. – V. 11. – No. 3. – P. 52–60. In Russian]. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-52-60.
13. Глыбочко П. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – № 3. – С. 25–36. [Glybochko P. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia // *Clinical pharmacology and therapy*. – 2020. – V. 29 – No. 3. – P. 25–36. In Russian]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
14. Pranshu K. et al. Predictors of mortality among hospitalized patients with COVID-19: A single-centre retrospective analysis // *Canadian Journal of Respiratory Therapy: CJRT = Revue Canadienne de la Thérapie Respiratoire: RCTR*. – 2022. – V. 58. – P. 98. DOI: 10.29390/cjrt-2022-019.
15. Кравчук Е.Н. и др. Ожирение и COVID-19 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 440–446. [Kravchuk E.N. et al. Obesity and COVID-19 // *Arterial hypertension*. – 2020. – V. 26. – No. 4. – P. 440–446. In Russian]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.
16. Арутюнов А.Г. и др. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ-2 // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – № 6. – С. 89–109. [Arutyunov A.G. et al. The impact of BMI on the acute period of COVID-19 and the risks that form within a year after discharge. Findings of the ASSET and ASSET 2 registers subanalysis // *Problems of endocrinology*. – 2022. – V. 68. – No. 6. – P. 89–109. In Russian]. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13165>.
17. Guan W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide

- analysis // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Т. 55. – No. 5. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
18. Guo T. et al. Clinical characteristics of elderly patients with COVID-19 in Hu-nan province, China: a multicenter, retrospective study // *Gerontology.* – 2020. – V. 66. – No. 5. P. 467–475. DOI: 10.1159/000508734.
19. Guan W.J. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur. Respir. J.* – 2020. – V. 55. – No. 5. – P. 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
20. Кириленко Н.П. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т. 25. – № 5. [Kirilenko N.P. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: cardiovascular comorbidity, incidence of COVID-19, severity and post-COVID syndrome // *Preventive Medicine.* – 2022. – V. 25. – No. 5. – P. 79–85. In Russian]. DOI: 10.17116/profmed20222505179.
21. Молочков А.В. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области // *Альманах клинической медицины.* – 2020. – Т. 48. – № S1. – С. 1–10. [Molochkov A.V. et al. Comorbid diseases and predicting the outcome of COVID-19: results of observation of 13,585 patients who were hospitalized in hospitals in the Moscow region // *Almanac of Clinical Medicine.* – 2020. – V. 48. – No. S1. – P. 1–10. In Russian]. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
22. Kryzhanovskiy S. et al. Emotional state of healthcare workers in hospital red-zone during COVID-19 pandemic // *Eur. J. Psychiatry.* – 2022. – Т. 65. – No. S1. – P. S381–S381. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.967.
23. 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 diagnosis and treatment of mental disorders registered during the COVID-19 pandemic. – 2021. In Russian].
24. Самушия М.А. и др. Нарушения сна у пациентов с COVID-19 // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23. – № 11. – С. 825–828. [Samushiya M.A. et al. Sleep disturbances in patients with COVID-19 // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23. – No. 11. – P. 825–828. In Russian]. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201256.
25. Эбзеева Е.Ю. и др. Дефицит электролитов на фоне новой коронавирусной инфекции и постковидного астенического синдрома // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* – 2021. – Т. 5. – № 5. – С. 245–251. [Ebzeeva E.Yu. et al. Electrolyte deficiency against the background of a new coronavirus infection and post-Covid asthenic syndrome // *Russian Medical Journal. Medical Review.* – 2021. – Т. 5. – No. 5. – P. 245–251. In Russian]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-245-251.
26. Вишневский В.И. и др. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) // *Актуальные проблемы медицины.* – 2022. – Т. 45. – № 1. – С. 55–64. [Vishnevsky V.I. et al. The influence of electrolyte deficiency on heart rhythm disturbances against the background of a new coronavirus infection (literature review) // *Current problems of medicine.* – 2022. – Т. 45. – No. 1. – P. 55–64. In Russian]. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64.
27. Кириленко Н.П. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т. 25. – № 5. [Kirilenko N.P. et al. COVID-19 and cardiovascular diseases: cardiovascular comorbidity, frequency of detection of COVID-19, severity and post-COVID syndrome // *Preventive Medicine.* – 2022. – Т. 25. – No. 5. In Russian]. DOI: 10.17116/profmed20222505179.
28. Бабенко А.Ю. и др. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 304–311. [Babenko A.Yu. et al. Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Modern control strategies // *Arterial hypertension.* – 2020. – Т. 26. – No. 3. – P. 304–311. In Russian]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311.
29. Вечорко В.И. и др. Частота гипергликемии у пациентов с COVID-19 и пневмонией // *Профилактическая медицина.* – 2021. – Т. 24. – № 6. [Vechorko V.I. et al. Frequency of hyperglycemia in patients with COVID-19 and pneumonia // *Profilakticheskaya Meditsina.* – 2021. – Т. 24. – No. 6. In Russian]. DOI: 10.17116/profmed20212406158.
30. Кошеров В.Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика течения COVID-19 у пациентов старше 60 лет // *Медицина и экология.* – 2020. – № 4 (97). – С. 85–89. [Kosherova V.N. et al. Clinical and laboratory characteristics of the course of COVID-19 in patients over 60 years old // *Medicine and ecology.* – 2020. – No. 4 (97). – P. 85–89. In Russian].
31. Paranjpe I. et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – V. 76. – No. 1. – P. 122–124.
32. Калинин Р. Е. и др. Анализ факторов риска венозных тромбоемболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2023. – Т. 31. – № 2. – С. 243–254. [Kalinin R.E. et al. Analysis of risk factors for venous thromboembolic complications and different options of anticoagulant therapy in patients with new coronavirus infection // *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov.* – 2023. – Т. 31. – No. 2. – P. 243–254. In Russian]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ110956.
33. Guo M. et al. The optimal anticoagulation strategy for COVID-19, prophylactic or therapeutic? A meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of more than 27,000 participants // *Emergency and Critical Care Medicine.* – 2022. – Т. 2. – No. 3. – P. 148.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ мРНК *FOXP3* В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. Коровин<sup>1,2\*</sup>, А.В. Алясова<sup>2</sup>, Д.В. Новиков<sup>4</sup>, Х. Ариуа<sup>3</sup>, Н.В. Красногорова<sup>1,3</sup>, В.В. Новиков<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Городская больница № 33», Нижний Новгород

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

<sup>4</sup> ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной», Нижний Новгород

## ASSESSMENT OF mRNA *FOXP3* LEVELS IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

O.A. Korovin<sup>1,2\*</sup>, A.V. Alyasova<sup>2</sup>, D.V. Novikov<sup>4</sup>, Kh. Ariua<sup>3</sup>, N.V. Krasnogorova<sup>1,3</sup>, V.V. Novikov<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Clinical City Hospital No 33, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>3</sup> Lobachevsky Nizhny Novgorod National State Research University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>4</sup> Blokhin Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

\* E-mail: dok.kor1177@mail.ru

### Аннотация

На сегодняшний день регистрируется неуклонный рост случаев обнаружения опухолей предстательной железы. Одним из маркеров опухолевой ткани является *FOXP3*. **Цель исследования** – оценка уровня мРНК *FOXP3* в опухолевых очагах больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при разном течении опухолевого процесса. **Материалы и методы.** В исследование были включены 63 пациента с раком предстательной железы (РПЖ) и 52 пациента с ДГПЖ. Определение относительного уровня мРНК *FOXP3* проводили методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Частота обнаружения мРНК *FOXP3* в опухолях больных с РПЖ составила 78.0%, с ДГПЖ – 88.4%. У пациентов с РПЖ, имеющих объем предстательной железы более 50 см<sup>3</sup>, уровень мРНК *FOXP3* был в 2.66 раза ниже, чем у лиц, имевших объем органа до 25 см<sup>3</sup> (p = 0.008). У больных ДГПЖ с объемом органа до 25 см<sup>3</sup> уровень мРНК *FOXP3* был выше в 5.73 раза, чем у больных с объемом простаты более 50 см<sup>3</sup> (p = 0.05). У больных ДГПЖ с содержанием тестостерона в крови от 15 ммоль/л и выше уровень мРНК *FOXP3* в опухоли был в 2.64 раза больше по сравнению с пациентами с уровнем гормона от 5 до 15 ммоль/л (p = 0.0305). Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах при РПЖ сопровождалось снижением уровня мРНК *FOXP3* в три раза (p = 0.0049) по сравнению с альтернативной группой. **Заключение.** Уровень мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани предстательной железы ассоциирован с уровнем тестостерона и объемом предстательной железы. Результаты свидетельствуют о потенциальной применимости данного показателя в качестве мониторингового иммунологического маркера при РПЖ и ДГПЖ.

**Ключевые слова:** мРНК *FOXP3*, обратная транскрипция – полимеразная цепная реакция в реальном времени, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

### Abstract

To date, a steady increase in detecting prostate tumors has been recorded. One of the markers of tumor tissue is *FOXP3*. **Purpose.** To assess *FOXP3* mRNA levels in tumor foci of patients with cancer and benign prostatic hyperplasia with different courses of tumor process. **Materials and methods.** 63 patients with prostate cancer (PC) and 52 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) were enrolled in the study. Relative *FOXP3* mRNA levels were determined by the reverse transcription – polymerase chain reaction in real time. Results. The frequency of *FOXP3* mRNA detection in tumors of patients with prostate cancer was 78.0%, with BPH – 88.4%. *FOXP3* mRNA level in PC patients with prostate gland volume more than 50 cm<sup>3</sup> was 2.5 times lower, if to compare to PC patients with organ volume up to 25 cm<sup>3</sup> (p = 0.008). In BPH patients with organ volume up to 25 cm<sup>3</sup>, *FOXP3* mRNA level was 5.73 times higher than in patients with prostate volume more than 50 cm<sup>3</sup> (p = 0.0500). In BPH patients with blood testosterone levels 15 mmol/l and higher, *FOXP3* mRNA level in tumor was 2.64 times higher than in patients with hormone levels from 5 to 15 mmol/l (p = 0.0305). If PC patients had metastases in their regional lymph nodes, *FOXP3* mRNA level was 3.0 folds less (p = 0.0049), than in patients from the alternative group. **Conclusion.** *FOXP3* mRNA level in prostate tumor tissue is associated with testosterone levels and prostate volume. The obtained results demonstrate the effectiveness of the studied parameter as an immunological marker for monitoring PC and BPH.

**Keywords:** mRNA *FOXP3*, reverse transcription polymerase chain reaction in real time, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia.

**Ссылка для цитирования:** Коровин О.А., Алясова А.В., Новиков Д.В., Ариуа Х., Красногорова Н.В., Новиков В.В. Определение уровня мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 4: 37–41.

Экспрессия белка *FOXP3*, кодируемого геном *FOXP3*, выявляется в различных нормальных тканях, например в молочной железе, печени, легких, простате, селезенке, гипофизе, яичках и тимусе, что предполагает широкие биологические и физиологические функции *FOXP3* [1]. Кроме того, белок *FOXP3* был обнаружен в клетках рака молочной железы, предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы [1–3] и некоторых других опухолей. Имеются данные о взаимосвязи уровня его продукции с различиями в клинических исходах заболевания у больных некоторыми солидными опухолями [2].

Эффекты супрессии иммунного ответа при опухолевом росте могут быть частично обусловлены инфильтрацией новообразований регуляторными Т-клетками (Treg), которые принимают участие в подавлении иммунных реакций (регулируют Т-клеточный гомеостаз, предотвращают аутоиммунные заболевания, аллергии, гиперчувствительность, реакцию «трансплантат против хозяина», но при этом снижают иммунитет к инфекциям). Представлены данные, указывающие, что *FOXP3* регулирует развитие и функции Treg, вызывая клонирование опухоли от действия иммунокомпетентных клеток вследствие дисбаланса иммуноредукции и иммунного ответа [4]. Напротив, по мнению других авторов, экспрессия *FOXP3* в линиях раковых клеток человека ингибирует рост опухоли, в том числе рак предстательной железы. Следует отметить, что не все *FOXP3*<sup>+</sup> опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ) являются Treg, поскольку активация Т-клеточного рецептора Т-клеток может индуцировать временную экспрессию *FOXP3* без супрессивных свойств [5]. Ранее на транскрипционном уровне не проводилось детального изучения экспрессии гена *FOXP3* в опухолях больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Цель исследования – оценка уровня мРНК *FOXP3* в опухолевых очагах больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от ряда факторов, характеризующих течение опухолевого процесса.

### Материалы и методы

Исследованы образцы опухолевой ткани 63 пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) и 52 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), проходивших лечение в ГБУЗ НО «Городская больница № 33» г. Нижнего Новгорода. Возраст обследованных больных варьировал от 57 до 83 лет (медиана – 73.2±1.5 года). Исследование было проведено согласно этическим принципам, установленным Хельсинкской декларацией [принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2013 г. (Форталеза,

Бразилия)], и Федеральному закону от 05.07.1996 № 86-ФЗ (ред. от 19.07.2011) «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности». От каждого участника получено информированное согласие на включение в исследование.

Количественное определение общего простатспецифического антигена (ПСА) и уровня тестостерона в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с помощью коммерческих тест-систем. Большинство больных РПЖ имели уровень ПСА до операции более 10 нг/мл (33/63–52.4%), уровень тестостерона 5–15 нг/мл (51/63–81.0%), объем предстательной железы составлял 25–50 см<sup>3</sup> (34/63–54.0%). Поражения регионарных лимфоузлов имели место у 11/63 (17.5%). У больных ДГПЖ уровень ПСА до операции составил преимущественно до 4 нг/мл (37/52–71.2%), уровень тестостерона 5–15 ммоль/л (36/52–69.2%), объем простаты – более 50 см<sup>3</sup> (25/52–48.1%).

После хирургического удаления тканей фрагмент опухолевого очага размером 0.5 см<sup>3</sup> помещали в 0.5 мл лизирующего буфера (4М гуанидин тиоцианат, 100 мМ цитрат натрия и 0.1%-й Triton X-100) и хранили при -20°C до использования. Выделение суммарной фракции нуклеиновых кислот проводили методом, предложенным в работе P. Chomczynski и N. Sacchi [6]. Полученный препарат нуклеиновой кислоты обрабатывали ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific Inc., США) и синтезировали кДНК с использованием M-MLV ревертазы (ЗАО «Силекс», Россия). Уровни мРНК рассчитывали по формуле  $\Delta\Delta Ct$  с учетом эффективности реакции, как ранее было предложено M.W. Pfaffl и соавт. [7]. Нормировку уровня мРНК в опухолях проводили относительно уровня мРНК убиквитина С (*UBC*). Определение уровней мРНК исследуемого гена и гена домашнего хозяйства проводили в одной пробирке с использованием зондов TaqMan. Смесь ПЦР объемом 25 мкл содержала 2 мкл кДНК, по 0.4 пМ праймеров и зондов TaqMan, 0.8 мМ дНТФ, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2.5 единицы активности Taq-полимеразы (ЗАО «Силекс», Россия). Реакцию проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) по методике, разработанной соавторами статьи [8].

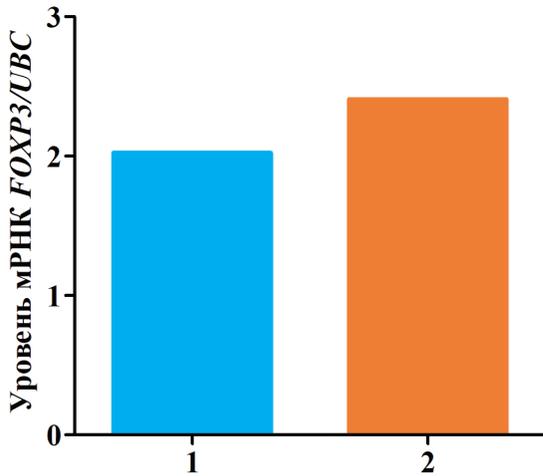
Полученную кДНК амплифицировали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием амплификатора CFX96 (Bio-Rad, США) по программе: 94 °C – 10 мин, 50 циклов ПЦР 94 °C – 30 сек, 55 °C – 30 сек, 72 °C – 30 сек. Первичная структура используемых праймеров и зондов представлена в табл. 1.

Статистическую обработку данных и построение рисунков выполняли с помощью компьютерных программ Statistica, версия 8.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism,

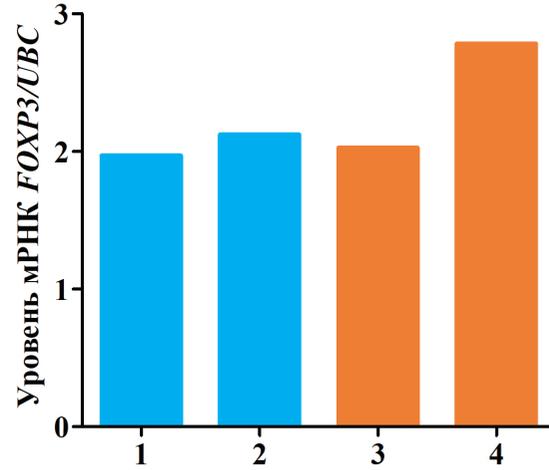
Таблица 1

Первичная структура праймеров и зондов, использованных для определения уровней мРНК *FOXP3* и убиквитина С

Ген	Олигонуклеотид	Первичная структура (5'→3')
<i>FOXP3</i>	<i>FOXP3 F</i>	GAGAAGCTGAGTGCCATGCA
	<i>FOXP3 R</i>	GGAGCCCTTGTCGGATGAT
	<i>FOXP3 Z</i>	FAM-TGCCATTTTCCCAGCCAGGTGG-BHQ-1
<i>UBC</i>	<i>UBC F</i>	GCACAGCTAGTTCCGTCGCA
	<i>UBC R</i>	GAAGATCTGCATTGTCAAGT
	<i>UBC Z</i>	Cy5-ATTTGGGTCGCAGTTCTTGTGGAT-RTQ-2



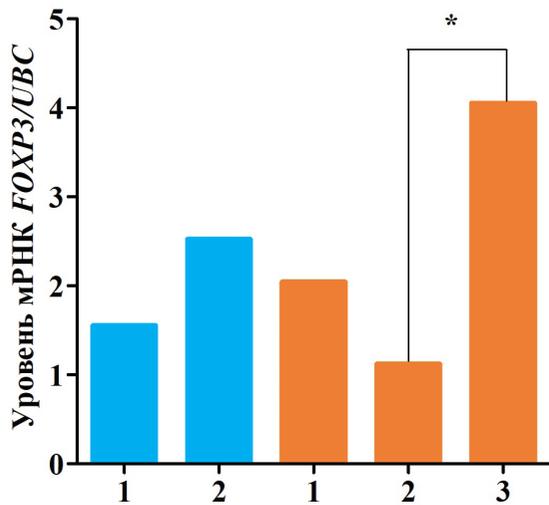
**Рис. 1. Содержание мРНК FOXP3 в опухолевой ткани больных раком, N = 63 (1), и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, N = 52 (2)**



■ Больные раком предстательной железы  
■ Больные доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Примечание. 1 – больные с уровнем ПСА 4–10 нг/мл, 2 – больные с уровнем ПСА более 10 нг/мл, 3 – больные с уровнем ПСА до 4 нг/мл, 4 – больные с уровнем ПСА 4–10 нг/мл

**Рис. 3. Содержание мРНК FOXP3 в опухолевой ткани больных с разным уровнем ПСА в крови**



■ Больные раком предстательной железы  
■ Больные доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Примечание. 1 – уровень тестостерона до 5 ммоль/л, 2 – уровень тестостерона 5–15 ммоль/л, 3 – уровень тестостерона больше 15 ммоль/л.

\* Статистически значимое различие между больными доброкачественной гиперплазией предстательной железы с уровнем тестостерона от 5 до 15 ммоль/л и больше 15 ммоль/л ( $p = 0.0305$ ).

**Рис. 2. Содержание мРНК FOXP3 в опухолевой ткани больных с разным уровнем тестостерона в крови**

версия 5.0 (GraphPad Software Inc., США). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применяли двусторонний U-критерий Манна – Уитни, при сравнении трех и более независимых групп использовали H-критерий Краскела – Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0.05$ .

## Результаты

Определение относительного уровня мРНК FOXP3 в опухолях больных показало, что уровень мРНК детектировался не во всех исследуемых образцах. У больных РПЖ частота обнаружения составила 78.0% (49 из 63 образцов), у больных с ДГПЖ – 88.4% (46 из 52 образцов). Различия

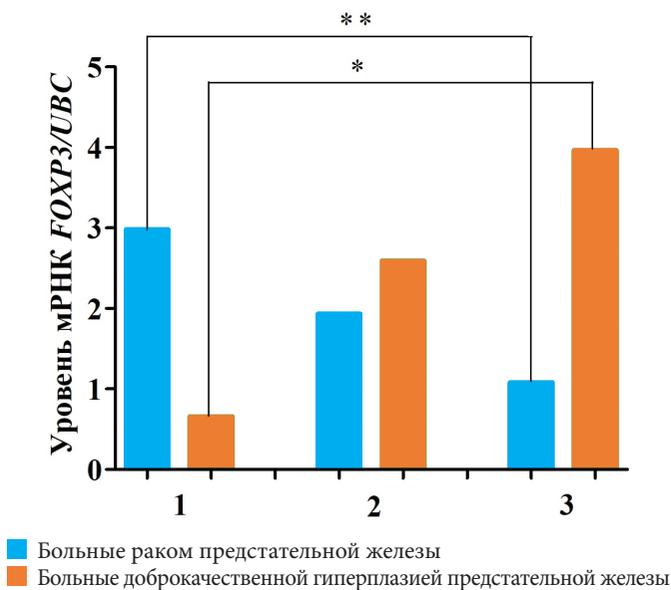
содержания мРНК FOXP3 в образцах РПЖ и ДГПЖ были статистически не значимы (рис. 1).

В подгруппе больных РПЖ с уровнем тестостерона в крови 5–15 ммоль/л количество мРНК FOXP3 в опухолевой ткани было несколько ниже по сравнению с показателями в подгруппе с уровнем тестостерона до 5 ммоль/л, однако различия были статистически не значимы. Напротив, при ДГПЖ уровень тестостерона в крови больных более 15 ммоль/л сопровождался более высоким содержанием мРНК FOXP3 в образцах опухолевой ткани (в 2.64 раза,  $p = 0.0305$ ) по сравнению с показателем в подгруппе с уровнем тестостерона от 5 до 15 ммоль/л (рис. 2).

Высокий уровень ПСА в периферической крови больных РПЖ и ДГПЖ не сопровождался изменениями в уровне мРНК FOXP3. В сравниваемых попарно подгруппах больных РПЖ с уровнем ПСА 4–10 нг/мл и более 10 нг/мл и у больных ДГПЖ с уровнем ПСА до 4 нг/мл и от 4 до 10 нг/мл количество мРНК FOXP3 в опухолевых образцах статистически значимо не отличалось (рис. 3).

Напротив, увеличенный объем предстательной железы явился фактором, связанным с уровнем мРНК FOXP3 и у больных РПЖ, и у больных ДГПЖ. Однако у пациентов с РПЖ по мере увеличения объема железы (более 50 см<sup>3</sup>) тестируемый показатель снижался в 2.66 раза ( $p = 0.0080$ ) в сравнении со значениями у лиц, имевших меньший объем органа (до 25 см<sup>3</sup>). В группе больных ДГПЖ наблюдалось противоположное изменение уровня мРНК FOXP3. У пациентов с объемом железы до 25 мм<sup>3</sup> уровень мРНК FOXP3 был в 5.73 раза ниже ( $p = 0.0500$ ), чем у больных с объемом простаты более 50 мм<sup>3</sup> (рис. 4).

Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах у больных РПЖ сопровождалось снижением в три раза ( $p = 0.0049$ ) уровня мРНК FOXP3 по сравнению с альтернативной группой (рис. 5).

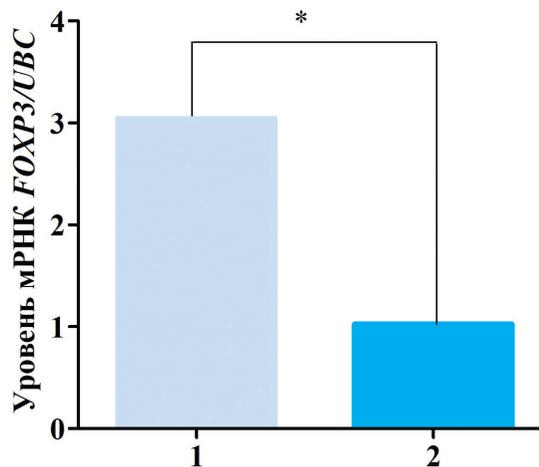


**Рис. 4. Уровень мРНК FOXP3 в опухолевой ткани у больных с разным объемом железы**

Примечание. 1 – объем простаты до 25 мм³, 2 – объем простаты от 25 до 50 мм³, 3 – объем простаты более 50 мм³.  
 \* Статистически значимое различие между группами больных доброкачественной гиперплазией простаты с объемом простаты до 25 мм³ и более 50 мм³ (p = 0.0500).  
 \*\* Статистически значимое различие между группами больных раком предстательной железы с объемом простаты до 25 мм³ и более 50 мм³ (p = 0.0080).

### Обсуждение

Ген FOXP3 расположен в центромерной области X-хромосомы (регион Xq11.3–q13.3) и содержит 12 экзонов, общая протяженность гена составляет 19 тысяч пар оснований. У людей мутации и/или варианты альтернативного сплайсинга гена FOXP3 могут быть связаны с развитием аутоиммунного полиэндокринного синдрома 3-го типа (IPEX-синдрома), к проявлениям которого относятся сахарный диабет 1-го типа, тяжелая диарея и различные формы дерматита (экзематозный, псориазоформный) [9]. Первоначально предполагалось, что экспрессия гена FOXP3 ограничена только кроветворными тканями. Однако позднее было выявлено увеличение экспрессии гена FOXP3 в эпителиальных клетках, где он действует в качестве гена – супрессора опухолевого эпителия. Показано, что зародышевые мутации FOXP3 приводят к высокой частоте спонтанного рака молочной железы и летальному аутоиммунитету у мышей. Делеции и мутации FOXP3 обнаружены в образцах рака молочной железы и предстательной железы человека. В качестве супрессора опухолевого роста FOXP3 репрессирует многие ключевые гены-мишени в развитии и прогрессировании рака, такие как HER2/ERBB2 [10], BRCA1 [11] и CD44 [12], обеспечивая прочную связь между FOXP3 и регуляцией клеточного цикла, а также FOXP3 и системой репарации ДНК. Продемонстрировано, что ось FOXP3-miR-146-NF-κB играет функциональную роль во время инициации опухоли при раке предстательной железы. Потеря FOXP3 и TSC1 ускоряет прогрессирование рака предстательной железы вследствие синергетической регуляции с-MYC [13]. Однако было показано, что FOXP3 способствует росту рака и метастазированию при немелкоклеточном раке легкого [14].



**Рис. 5. Содержание мРНК FOXP3 в опухолевой ткани больных раком предстательной железы с различным состоянием периферических лимфоузлов**

Примечание. 1 – группа больных, не имеющих поражения периферических лимфоузлов (n=9), 2 – группа больных с поражением периферических лимфоузлов (n=40).  
 \* Различия статистически значимы (p = 0.0049).

Ген FOXP3 кодирует белок FOXP3, который экспрессируется в опухолевых клетках и в опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах (TIL), и, по мнению некоторых авторов, связан с различиями в клинических исходах опухоли [4]. Точный механизм, с помощью которого FOXP3+ TIL вызывают подавление функции иммунных клеток, остается неясным. Предполагают, что это связано с продукцией ряда цитокинов, в том числе с ролью интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста-β [3]. В данной работе мы проанализировали изменения уровня мРНК FOXP3 в опухолевой ткани РПЖ и ДГПЖ в зависимости от ряда факторов, играющих прогностическую роль в опухолевом процессе.

Уровень мРНК FOXP3 у больных ДГПЖ статистически значимо не отличался от показателя у пациентов с РПЖ в опухоли. Заметим, что ранее сообщалось о более выраженной инфильтрации FOXP3+-позитивными лимфоцитарными клетками раковой опухоли по сравнению с доброкачественной тканью [15]. Как известно, иммунофенотипирование, с помощью которого были получены эти данные, позволяет определять количество положительных по какому-либо антигену клеток, но не уровень мРНК. Кроме того, различия в данных могут быть связаны с тем, что в нашем исследовании определялся суммарный уровень мРНК FOXP3, продуцируемой не только лимфоцитами, но и другими популяциями клеток, в частности клетками самой простаты.

У больных ДГПЖ уровень мРНК FOXP3 был статистически значимо выше у больных с высоким содержанием тестостерона, но не имел значимых отличий у лиц с различным уровнем ПСА. Можно предположить, что высокий уровень тестостерона на определенном этапе канцерогенеза способствует продукции мРНК FOXP3 в опухолевой ткани, поскольку сигнальный путь андрогенных рецепторов играет важную роль в нормальном развитии и гомеостазе предстательной железы, а нарушение его регуляции способно привести к развитию РПЖ. Кроме

того, известно, что андрогены обладают выраженной иммуносупрессорной функцией. Однако у больных РПЖ с более высокой концентрацией тестостерона уровень мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани не отличался от его уровня у лиц, имевших более низкую концентрацию тестостерона в крови. Изменение уровня ПСА в сыворотке крови больных РПЖ и ДГПЖ также не оказывало влияния на уровень мРНК *FOXP3*. В исследованиях других авторов также отмечена зависимость уровня мРНК *FOXP3* от стадии заболевания при РПЖ или коэффициента Глисона [13].

Возрастание уровня мРНК *FOXP3* у больных ДГПЖ с большим объемом железы, по-видимому, следует рассматривать в качестве неблагоприятного фактора прогноза, поскольку увеличение объема органа может происходить и за счет присутствия большего количества *FOXP3*<sup>+</sup> Treg [9].

Напротив, у больных РПЖ отмечено снижение уровня мРНК *FOXP3* по мере увеличения объема железы. В представленных литературных исследованиях показано, что повышение экспрессии *FOXP3* может иметь разное прогностическое значение. Так, у больных HER2/неу-позитивного рака молочной железы наличие экспрессии *FOXP3* в опухолевых клетках явилось независимым фактором прогноза лучшей выживаемости пациенток после неoadъювантной химиотерапии, а в клеточных линиях гепатоцеллюлярного рака сверхэкспрессия *FOXP3* способствовала метастазированию и инвазии клеток вследствие регуляции MMP-1 [3]. Можно предположить, что повышенный уровень мРНК *FOXP3* в ткани РПЖ у больных с небольшим объемом органа направлен на локальное подавление роста опухоли и позитивно регулирует объем предстательной железы. Снижение уровня мРНК *FOXP3* у больных с большим объемом железы сопровождается не только ее повышенной инфильтрацией Treg, подавляющими иммунный ответ, но и ростом самой опухоли. Вероятно, понижение содержания мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани является одной из стратегий, используемых малигнизированными клетками для подавления иммунитета, уклонения от иммунного надзора, повышения метастатического потенциала малигнизированных клеток. Подтверждением этого предположения является снижение уровня мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани больных, имеющих метастазы в регионарные лимфоузлы.

### Заключение

Проведенное нами исследование показало, что уровень мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани предстательной железы не отличается у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты. Выявлены статистически значимые изменения в экспрессии гена *FOXP3* при разных уровнях тестостерона в крови пациентов, объеме предстательной железы, а у больных РПЖ – при наличии или отсутствии поражения регионарных лимфоузлов. Уровень ПСА как у больных раком простаты, так и у больных доброкачественной гиперплазией простаты не оказывает значимого влияния на содержание мРНК *FOXP3* в ткани опухоли.

### Литература

1. Ebert L.M. et al. The regulatory T-cell-associated transcription factor *FOXP3* is expressed by tumor cells // *Cancer Research*. – 2008. – V. 68. – No 8. – P. 3001–3009.
2. Hagone S. et al. Expression of *FOXP3* of tumor-infiltrating lymphocytes in invasive breast cancer:

- its relationship to histopathological parameters and overall survival // *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. – 2023. – V. 31. – No 2. – P. 265–272. DOI: 10.17816/PAVLOVJ108478
3. Gong Z.Q. et al. Nuclear *FOXP3* inhibits tumor growth and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting c-Myc // *Oncogenesis*. – 2020. – V. 9. – No 10. – P. 97.
4. Takenaka M. et al. *FOXP3* expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes is associated with breast cancer prognosis // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2013. – V. 1 – No 4. – P. 625–632.
5. Gelişiminde F.B.P.P.K. et al. Aberrant expression of forkhead box proteins in prostate cancer development // *GMJ*. – 2020. – V. 31. – P. 460–464. DOI: 10.12996/gmj.2020.113
6. Chomczynski P. et al. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on // *Nature protocols*. – 2006. – V. 1 – No 2. – P. 581–585.
7. Pfaffl M.W. et al. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR // *Nucleic acids research*. – 2002. – V. 30. – No 9. – P. e36.
8. Новиков Д.В. и др. Корреляция экспрессии *MUC1*, *ICAM1*, *IL32*, *FCGR3A* и *FOXP3* в опухолевых очагах больных раком молочной железы // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2017. – Т. 62. – No 1. – С. 35–39. [Novikov D.V. et al. Correlation of the expression of *MUC1*, *ICAM1*, *IL32*, *FCGR3A* and *FOXP3* in tumor lesions of patients with breast cancer // *Clinical laboratory diagnostics*. – 2017. – V. 62. – No 1. – P. 35 – 39. In Russian].
9. Ramirez R.N. et al. *FOXP3* associates with enhancer-promoter loops to regulate Treg-specific gene expression // *Science Immunology*. – 2022. – V. 7. – No 67. – P. 1–17.
10. Zuo T. et al. *FOXP3* is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene // *Cell*. – 2007. – V. 129 – No 7. – P. 1275–1286.
11. Gao S. et al. MicroRNA-155, induced by *FOXP3* through transcriptional repression of *BRCA1*, is associated with tumor initiation in human breast cancer // *Oncotarget*. – 2017. – V. 8 – No 25. – P. 41451–41464.
12. Sanmartín E. et al. CD44 induces *FOXP3* expression and is related with favorable outcome in breast carcinoma // *Virchows Archiv*. – 2017. – V. 470 – No 1. – P. 81–90.
13. Wu L. et al. Loss of *FOXP3* and *TSC1* accelerates prostate cancer progression through synergistic transcriptional and posttranslational regulation of c-MYC // *Cancer Research*. – 2019. – V. 79 – No 7. – P. 1413–1425.
14. Zhu J. et al. A comprehensive bioinformatics analysis of *FOXP3* in nonsmall cell lung cancer // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – V. 101. – No 50. – P. e32102.
15. Valdman A. et al. Distribution of *FOXP3*<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup>-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue // *APMIS*. – 2010. – V. 118. – No 5. – P. 360–365.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ С ПЕРСПЕКТИВОЙ ИХ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ УСЛОВИЯХ

Н.В. Буторина\*, Я.М. Вахрушев

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения, Ижевск

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE TREATMENT STRATEGIES IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE INCLUDING BALNEOTHERAPY AND REHABILITATION IN SANATORIUMS AND HEALTH-RESORTS

N.V. Butorina\*, Ja.M. Vakhrushev

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

\*E-mail: naili5@yahoo.com

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение эффективности комплексного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей с применением маломинерализованной минеральной воды «Варзи-Ятчи». **Материалы и методы.** Группу наблюдения составили 60 детей в возрасте от 9 до 17 лет с ГЭРБ первой степени, группу сравнения – 40 детей аналогичного возраста с ГЭРБ первой степени, не получавших минеральную воду. Исследовали содержание свободных, олигосвязанных, белоксвязанных сиаловых кислот, связанных с белком фукозы в желудочном соке, методом П.Н. Шараева и др. (1980, 1983, 1998). Минеральную воду дети получали из расчета 5 мл/кг три раза в день внутрь в теплом виде ( $t=28-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) за 1–1.5 часа до еды в течение 21 дня. **Результаты.** Все дети группы наблюдения в возрасте 9–12 лет отмечали неприятные ощущения в глотке, тошноту, отрыжку, особенно после приема пищи. Клинические проявления заболевания у детей в возрасте 13–17 лет характеризовались типичными жалобами на изжогу. Катаральный эзофагит диагностирован у 100% пациентов. После курса лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи» в группе наблюдения (44 (73.3%) человека) изжога и другие проявления диспепсического синдрома на 2–3-й день были купированы ( $\chi^2=7.4$ ;  $p=0.007$ ), в то время как у пациентов группы сравнения (25 (62.5%) человек) симптомы диспепсии исчезли только на 5–7-й день лечения. После бальнеотерапии показатели олигосвязанных сиаловых кислот достоверно снизились в 3.4 раза, уровень свободных сиаловых кислот – в 1.6 раза; уровень белоксвязанной фукозы – в 1.3 раза. Повышенная базальная кислотность после курса лечения снизилась и приблизилась к нормальным показателям в пищеводе и желудке. **Заключение.** В результате проведенного исследования доказано противовоспалительное и ощелачивающее действие минеральной воды «Варзи-Ятчи», что позволяет рекомендовать ее в комплексном этапном лечении детей с ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, минеральная вода, желудочный сок, сиаловые кислоты.

### Abstract

**Purpose.** To study the effectiveness of mineral water «Varzi-Yatchi» in the management of children with gastroesophageal reflux disease. **Materials and methods.** The presented trial involved 60 children, aged 9–17 years, with gastroesophageal reflux disease of degree I. It was a studied group. The comparison group included 40 children comparable in age with the same gastroesophageal reflux disease of degree I who did not receive the mineral water. The level of free oligo-related protein-bound sialic acids associated with fucose protein in the gastric juice was assessed by the Sharaev technique (Sharaev et al. 1980, 1983, 1998). Mineral water was given to children in dosage 5 ml/kg three times a day, warm ( $t=28-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), per mouth, 1–1.5 hours before meals for 21 days. **Results.** All children, aged 9–12, complained of unpleasant sensations in the throat, or nausea, eructation, especially after eating. Children, aged 13–17, had typical clinical manifestations of the disease – heartburns. Catarrhal esophagitis was registered in 100% of children. After the course of treatment with mineral water «Varzi-Yatchi», in the studied group ( $n=44$ , 73.3%) heartburns and other manifestations of the dyspeptic syndrome disappeared on days 2–3 ( $\chi^2=7.4$ ,  $p=0.007$ ), while in patients from the comparison group ( $n=25$ , 62.5%) it disappeared only by the end of the first week. After balneotherapy, indices of oligo-bound sialic acids significantly decreased by 3.4 times; free sialic acids level decreased by 1.6 times; protein-bound fucose level decreased by 1.3 times. The basal acidity, which was previously increased, reached normal limits in the esophagus and stomach after the course of therapy. **Conclusions.** The obtained results demonstrate that mineral water «Varzi-Yatchi» has anti-inflammatory and alkalizing effects. Thus, it may be recommended as a stage in the comprehensive treatment of children with gastroesophageal reflux disease.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, children, gastric juice, sialic acids.

*Ссылка для цитирования: Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Оценка эффективности комплексного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с применением бальнеотерапии с перспективой их дальнейшей реабилитации в санаторно-курортных условиях. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 42–45.*

## Введение

Патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает ведущее место в структуре заболеваний органов пищеварения в детском возрасте. В последние годы уделяется пристальное внимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в связи с неуклонной тенденцией к росту, многообразием клинической симптоматики и трудностями в проведении санаторно-курортного этапа в ее лечении. Современные эпидемиологические данные о наличии изжоги, которые собраны методом простого индивидуального анкетирования, являются высокодоверным критерием распространенности ГЭРБ у взрослых. Таких сведений о пациентах детского возраста крайне мало.

При хроническом воспалении верхнего отдела пищеварительного тракта происходит изменение слизистого и подслизистых слоев, состоящих из соединительной ткани, одним из главных компонентов которой является коллаген [1, 2]. Экзогенные факторы, ведущая роль среди которых принадлежит ферментам микроорганизма *Helicobacter pylori*, оказывают влияние на распад коллагена и гликопротеинов желудочной слизи, способствуя дезинтеграции полимерных структур, вследствие чего в желудочном соке повышается концентрация фракций сиаловых кислот. При повреждении слизистого барьера происходит агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка соляной кислоты и пепсина, а впоследствии, вследствие нарушения моторной функции желудка, воздействие этих же компонентов на слизистую оболочку пищевода [3–5]. В связи с вышеизложенным лечение должно быть направлено не только на восстановление уровня кислотности в желудке и пищеводе, но и на обеспечение протективного и противовоспалительного действия. Применение бальнеотерапии при ГЭРБ, особенно в детском возрасте, может прервать замкнутую цепь патогенетических механизмов.

**Цель исследования** – изучение эффективности комплексного лечения ГЭРБ у детей с применением маломинерализованной минеральной воды «Варзи-Ятчи».

## Материалы и методы

В исследование были включены дети, госпитализированные для обследования и лечения в гастроэнтерологическое отделение детской городской клинической больницы № 7 г. Ижевска Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. После обследования в гастроэнтерологическом отделении дети поступали на реабилитационный этап в дневной стационар (в летнее время). Продолжительность наблюдения за детьми составляла три недели. В последующем был проведен анализ отдаленных результатов лечения в следующие сроки: через шесть месяцев и через один год.

Использовали стратифицированный метод рандомизации. Пациенты были разделены на две группы. Группу наблюдения составили 60 детей от девяти до 16 лет с диагнозом ГЭРБ первой степени, группу сравнения – 40 детей аналогичного возраста с диагнозом ГЭРБ первой степени. Клинические данные, результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с одновременным определением кислотности среды в пищеводе и желудке, а также забором желудочного сока для определения в нем сиалосодержащих соединений применяли для верификации диагноза.

Детям группы наблюдения минеральную воду назначали из расчета 5 мл/кг массы тела с ежедневным трехкратным приемом во временной период завтрака, обеда и ужина,

в теплом виде ( $t = 28\text{--}30^\circ\text{C}$ ), за час-полтора до еды, в течение трех недель в составе комплексной терапии (антацид, прокинетик). Пациенты группы сравнения получали антацидный препарат и прокинетик. В дневной стационар минеральную воду доставляли из бювета курорта «Варзи-Ятчи». Минеральная вода (скважины № 1/77; 2/77; 6/77; 7/77), по данным химико-аналитических исследований, по уровню общей минерализации ( $M = 1.5\text{--}3.0$  г/л) относится к водам малой минерализации сульфатно-кальциевого (натриево-магниево-кальциевого) состава. Реакция среды слабощелочная (рН 7.2–7.4).

В конце курса лечения проводили повторную ЭГДС с одновременным определением кислотности среды пищевода и желудка и забором желудочного сока для определения в нем сиалосодержащих соединений.

Для регистрации исходов использовали клинический (оценка жалоб, объективное исследование ребенка) и инструментальный методы (ЭГДС эндоскопом серии EG-201FP, процессор EPX-201H, с помощью видеоэндоскопической системы RARMO фирмы Fujinon, Япония) с пристеночной рН-метрией (аппарат АГМ-03, ЗАО «Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). Для точной постановки диагноза применяли наиболее адаптированную эндоскопическую классификацию ГЭРБ для детей G. Tytgat (1996) в модификации В.Ф. Приворотского и соавт. (2007). Исследовали содержание свободных, олигосвязанных, белоксвязанных сиаловых кислот (ССК, ОССК, БССК соответственно), связанной с белком фукозы (СБФ) в желудочном соке с помощью метода одновременного выделения с последующим использованием тиобарбитуровой кислоты. Забор желудочного сока (10 мл тощачковой порции) проводили одноразовыми зондами фирмы Arxmed (Нидерланды).

Кроме того, были проведены изучение анкетных данных детей школьного возраста с целью изучения распространенности ГЭРБ у детей и анализ госпитализированной заболеваемости. В исследовании приняли участие 10 792 ребенка в возрасте от 10 до 17 лет, проживающих в различных районах Удмуртской Республики. В разработанной анкете было представлено пять вопросов:

1. Как часто ты ощущаешь изжогу (жжение за грудиной)?
2. Как часто ты отмечаешь, что содержимое желудка (жидкость или пища) снова попадает в рот?
3. Как часто ты ощущаешь тошноту?
4. Как часто изжога или отрыжка мешали тебе хорошо выспаться ночью?
5. Как часто по поводу изжоги или отрыжки ты принимал лекарства («Гевискон», «Фосфалюгель», «Маалокс», «Ренни», «Гастал»)?

Проанализирована госпитализированная заболеваемость с 2012 по 2022 г. на базе гастроэнтерологического отделения Республиканской детской клинической больницы Удмуртской Республики.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc, США). При анализе применяли непараметрические методы. Сравнение количественных признаков в этом случае было выполнено с помощью медианы (Me), межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Частоту качественных признаков в группах сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Показатели сиалосодержащих соединений в желудочном соке у детей с ГЭРБ

Показатель, мг/л	Группа наблюдения, n = 20	Группа сравнения, n = 12	p	Группа наблюдения, n = 20	Группа сравнения, n = 12	p
	до лечения			после лечения		
ССК	49.5 [45; 55.5]	50.2 [45; 55.4]	0.34	30.2 [27.4; 34.8]	45 [42.2; 48.1]	0.034
ОССК	83.1 [78.2; 89.7]	77.9 [74.8; 83.5]	0.32	26.2 [23.8; 31]	48.9 [46.9; 50.8]	0.012
БССК	265.1 [225.6; 295.4]	300.6 [283.4; 327.2]	0.22	402.7 [380.2; 420.4]	342.5 [323.1; 363.4]	0.014
СБФ	365.5 [357.3; 397]	353.9 [336.9; 360]	0.32	255 [220.5; 268.7]	290.5 [276.4; 300.3]	0.22

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России 28.11.2017 г., протокол № 572.

### Результаты и обсуждение

Дети обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, поступали в дневной стационар с установленным диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь первой степени». В группе наблюдения 27 (45%) мальчиков и 33 (55%) девочки; в возрасте 9–12 лет 24 (40%) пациента, в возрасте 13–17 лет – 36 (60%). В группе сравнения – 14 (35%) мальчиков и 26 (65%) девочек; в возрасте 9–12 и 13–17 лет 16 (40%) и 24 (60%) ребенка соответственно.

Неприятные ощущения в глотке, тошноту, отрыжку, особенно после приема пищи, предъявляли дети в возрасте 9–12 лет. В этой возрастной группе изжога пациентов не беспокоила. В возрасте 13–17 лет все предъявляли жалобы на изжогу, которая большинство пациентов (48 детей) беспокоила 2–3 раза в неделю, 12 пациентов отмечали изжогу ежедневно.

После проведенного курса лечения в группе наблюдения изжога и другие проявления диспепсического синдрома купировались на второй-третий день (44 ребенка – 73.3%;  $\chi^2 = 7.4$ ;  $p = 0.007$ ), у пациентов группы сравнения (25 человек – 62.5%) – на пятый – седьмой день. Спонтанный болевой синдром купировался позднее – на третий-четвертый день у 52 детей (86.6%;  $\chi^2 = 7.7$ ;  $p = 0.008$ ), что на два-три дня раньше, чем в группе сравнения. Наряду с исчезновением жалоб при объективном исследовании было выявлено, что на 10–11-й день лечения отсутствовала болезненность при пальпации живота у 42 детей (70%;  $\chi^2 = 4.7$ ;  $p = 0.03$ ). В группе сравнения болевой синдром исчезал на 10–11-й день у 23 (57.5%) детей и на 15–16-й день у 17 (42.5%) детей.

Исследована динамика фракций сиаловых кислот в желудочном соке на фоне бальнеотерапии (табл. 1).

После курса лечения минеральной водой у детей группы наблюдения значительно снизился показатель уровня сиаловых кислот. Так, показатели концентрации ОССК снизились в 3.4 раза, СБФ – в 1.3 раза. Показатели уровня БССК в группе наблюдения после лечения оказались высокие.

У всех пациентов при поступлении базальная кислотность характеризовалась как гиперацидная. После курса лечения кислотность среды нормализовалась как в пищеводе, теле желудка, так и в антральном отделе желудка (табл. 2).

У детей группы сравнения после курса базисной терапии отмечалось также повышение уровня pH в пищеводе и своде желудка, но в целом эти показатели свидетельствовали о сохранении гиперацидности (табл. 3).

Отдаленные результаты проведенного лечения показали, что через шесть месяцев у детей из группы наблюдения

Таблица 2

Показатели кислотности у детей с ГЭРБ группы наблюдения в процессе курсового лечения минеральной водой

Показатель	До лечения, n = 60	После лечения, n = 60	p
pH (пищевод)	1.92 [1.78; 2.06]	4.83 [4.53; 5.13]	0.002
pH (свод желудка)	1.2 [1.14; 1.26]	1.95 [1.7; 2.2]	0.032
pH (тело желудка)	1.52 [1.45; 1.59]	2.45 [2.27; 2.63]	0.031
pH (антрум)	1.23 [1.13; 1.33]	3.63 [3.4; 3.86]	0.032

Таблица 3

Показатели кислотности у детей с ГЭРБ группы сравнения в процессе курсового лечения

Показатель	До лечения, n = 40	После лечения, n = 40	p
pH (пищевод)	1.1 [0.6; 1.6]	2.03 [1.81; 2.25]	0.032
pH (свод желудка)	1.4 [1.37; 1.43]	2.12 [1.85; 2.39]	0.062
pH (тело желудка)	1.06 [1.04; 1.08]	1.65 [1.53; 1.77]	0.067
pH (антрум)	2.48 [2.33; 2.63]	2.86 [2.6; 3.12]	0.34

обострение заболевания зарегистрировано не было, во время как в группе сравнения обострение заболевания возникло у 23 (57.5%) человек. Через один год данные катамнеза показали, что у 34 (85%) детей группы сравнения выявлено обострение ГЭРБ в сравнении с 32 (53%) пациентами группы наблюдения.

Данные исследования распространенности ГЭРБ показали, что на один вопрос из предложенных дали положительный ответ 23.3% опрошенных, на два вопроса положительный ответ дали 10.5%, на три вопроса – 7.8% детей, на четыре и пять вопросов – 4.5% опрошенных детей. За последние 10 лет диагноз ГЭРБ (с подтвержденным рефлюкс-эзофагитом) был верифицирован у 400 детей, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение в возрасте от семи до 17 лет, причем 68% пациентов были обследованы в последние пять лет.

Использование санаторно-курортных факторов, особенно бальнеотерапии, в качестве доступного и эффективного метода лечения с длительным периодом последствия является недостающим этапом в лечении ГЭРБ у детей [6–8]. Эффективность водолечения при заболеваниях ЖКТ связана не только с воздействием на слизистую оболочку, но и с ответной реакцией всего организма. Прием внутрь минеральной воды, которая является многокомпонентным фактором, изменяет внутреннюю среду организма, оказывая влияние на эндокринные железы и нервные окончания [9, 10]. Бальнеотерапия оказывает тренирующее действие на ЖКТ, сдвигая процессы гомеостаза с закрепившихся патологических позиций. При этом активируются неспецифические защитные реакции организма, что особенно важно у детей, которые имеют большие компенсаторные механизмы [11–13].

## Заключение

Включение в комплексную терапию детей с ГЭРБ минеральной воды «Варзи-Ятчи» способствует исчезновению диспепсических жалоб в более ранние сроки, устранению спонтанного болевого синдрома и болезненности при пальпации живота. Установлено противовоспалительное действие минеральной воды. Так, у пациентов группы наблюдения после курса лечения выявлено снижение в желудочном соке уровня ССК в 1.6 раза, ОССК – в 3.4 раза, СБФ – в 1.3 раза. Показано ощелачивающее действие минеральной воды «Варзи-Ятчи» при ГЭРБ у детей, что подтверждено нормализацией pH-среды в пищеводе и желудке. Отдаленные результаты лечения показали преимущество бальнеотерапии. Перспективным является осуществление реабилитационного этапа лечения ГЭРБ у детей в санаторно-курортных условиях, одним из основных лечебных факторов которых является минеральная вода. В результате исследования рекомендуемая доза минеральной воды «Варзи-Ятчи» составила 5 мл/кг, за 1–1.5 часа до еды, три раза в сутки в теплом виде (28–30°C), продолжительностью 21 день.

На основании анкетирования можно предположить, что распространенность ГЭРБ у детей в Удмуртской Республике колеблется от 4.5 до 7.8% (при положительном ответе на три вопроса анкеты и более). Заболеваемость ГЭРБ (с рефлюкс-эзофагитом) с госпитализацией имеет неуклонную тенденцию к росту.

*Авторы выражают благодарность  
главному врачу ООО «Санаторий Варзи-Ятчи»  
Рамилю Широковичу Калимуллину  
за организацию доставки минеральной воды  
в детскую городскую клиническую  
больницу № 7 г. Ижевска*

## Литература

1. Видершайн Г.Я. Биохимические основы гликозидов. – М.: Медицина, 1980. – 287 с. [Widershain G.Ya. Biochemical basis of glycosides. – Moscow: Medicine, 1980. – 287 p. In Russian].
2. Василенко В.Х. и др. Язвенная болезнь. – М.: Медицина, 1987. – 288 с. [Vasilenko V.Kh. et al. Peptic ulcer disease. – M.: Medicine, 1987. – 288 p. In Russian].
3. Wadstorm T. et al. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization the human gastric mucosa // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – V. 10. – P. 17–27.
4. Yucel O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease // Esophagus. – 2019. – V. 16. – P. 52–62. DOI: 10.1007/s10388-018-0637-5.
5. Crampton J.R. Gastroduodenal mucus and bicarbonate: the defensive zone Quart // J. Med. – 1998. – V. 66 (252). – P. 269–272.
6. Закомерный А.Г. Этапное лечение детей с заболеваниями органов пищеварения // Педиатрия. – 1991. – № 9. – С. 69–73. [Zakomerny A.G. Staged treatment of children with diseases of the digestive system // Pediatrics. – 1991. – No. 9. – P. 69–73. In Russian].
7. Выгоднер Е.Б. Основные итоги изучения действия питьевых минеральных вод и направления дальнейших исследований // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1983. – № 6. – С. 1–6. [Vygodner E.B. The main results of studying the effect of drinking mineral waters and directions for further research // Issues of balneology, physiotherapy and physical therapy. – 1983. – No. 6. – P. 1–6. In Russian].
8. Бобров Л.Л. и др. Неспецифическая резистентность у больных хроническим гастродуоденитом при питьевом лечении хлоридной кальциево-натриевой маломинерализованной минеральной водой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1998. – № 3. – С. 32–34. [Bobrov L.L. et al. Nonspecific resistance in patients with chronic gastroduodenitis during drinking treatment with calcium-sodium chloride low-mineralized mineral water // Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy. – 1998. – No. 3. – P. 32–34. In Russian].
9. Шварц В.Я. Нормализующее действие минеральных вод на функциональное состояние органов пищеварения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1991. – № 4. – С. 30–34. [Schwartz V.Ya. Normalizing effect of mineral waters on the functional state of the digestive organs // Issues of balneology, physiotherapy and physical therapy. – 1991. – No. 4. – P. 30–34. In Russian].
10. Пономаренко Г.Н. и др. О структурной организации и биологической активности искусственных и натуральных питьевых минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1999. – № 2. – С. 30–32. [Ponomarenko G.N. et al. On the structural organization and biological activity of artificial and natural drinking mineral waters // Issues of balneology, physiotherapy and physical therapy. – 1999. – No. 2. – P. 30–32. In Russian].
11. Шварц В.Я. и др. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1990. – № 1. – С. 20–23. [Shvarts V.Ya. et al. Some aspects of studying the therapeutic effect of mineral waters in diseases of the digestive system // Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy. – 1990. – No. 1. – P. 20–23. In Russian].
12. Беспалов А.Н. и др. Клинико-функциональные аспекты применения минеральной воды «Белухинская-Восточная-2» в комплексном лечении больных ГЭРБ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Прил. 30: Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели. – 2007. – Т. 17. – № 5. – С. 5. [Bespalov A.N. et al. Clinical and functional aspects of the use of mineral water “Beloukhinskaya-Vostochnaya-2” in the complex treatment of patients with GERD // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application 30: Materials of the 13<sup>th</sup> Russian Gastroenterological Week. – 2007. – V. 17. – No. 5. – P. 5. In Russian].
13. Richter J.E. et al. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. – 2018. – V. 154. – No. 2. – P. 267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.

## ОЦЕНКА АДАПТИРОВАННОСТИ К УСЛОВИЯМ ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКИ ВЬЕТНАМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО УРОВНЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Ф.Х. Бак, А.М. Билый, Д.Ю. Будко, В.Н. Сысоев\*

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## ASSESSMENT OF THE ADAPTABILITY OF MEMBERS OF THE VIETNAM SOCIALIST REPUBLIC ARMED FORCES TO MILITARY AND PROFESSIONAL ACTIVITIES BY PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THEIR FUNCTIONAL STATE

F.H. Bak, A.M. Bilyi, D.Yu. Budko, V.N. Sysoev\*

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

\*E-mail: vnsiy@mail.ru

### Аннотация

В результате многолетней практики проведения профессионально-психологического отбора (ППО) в Вооруженных силах РФ доказаны его целесообразность, высокая эффективность и экономическая выгода. Вопросы ППО в Социалистической Республике Вьетнам (СРВ) к настоящему времени практически не разработаны и требуют проведения серьезных и объемных исследований.

**Цель исследования** – оценка уровня адаптированности к условиям военно-профессиональной деятельности военнослужащих Народного Военно-морского флота (НВМФ) и Сухопутных войск (СВ) СРВ в зависимости от некоторых индивидуально-психологических особенностей. **Материалы и методы.** Обследовано 445 военнослужащих НВМФ и СВ СРВ. Использовали переведенные на вьетнамский язык и нормированные для исследуемого контингента методики многоуровневых личностных опросников «Адаптивность», «Военно-профессиональная мотивация», «S-тест». Определяли пульс и артериальное давление, проводили антропометрические исследования, пробы с задержкой дыхания Штанге – Генча, вычисляли физиологические индексы – коэффициент выносливости, индекс Робинсона, показатель функционального состояния кардиореспираторной системы, индекс функциональных изменений.

**Результаты.** У групп с высокими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости более выражено парасимпатическое влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы; функциональное напряжение организма находится в оптимальном диапазоне, что характеризует адекватное напряжение адаптационных механизмов организма; военнослужащие этих групп обладают лучшим состоянием резервных возможностей. **Заключение.** Определена более высокая адаптированность к условиям военно-профессиональной деятельности военнослужащих с лучшими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости.

**Ключевые слова:** адаптированность, функциональное состояние, нервно-психическая устойчивость, дисциплинированность, военно-профессиональная деятельность.

### Abstract

A multi-year experience in the professional psychological selection to the Armed Forces of the Russian Federation has proved its reasonability, high efficiency and economic benefits. Currently, the problem of professional psychological selection in the Socialist Republic of Vietnam is not practically solved and requires serious and extensive researches. **Purpose.** To assess the level of adaptability of members of Navy and Ground Armed Forces of the Socialist Republic of Vietnam to military professional activities depending on their individual psychological characteristics. **Materials and methods.** 445 servicemen of Navy and Ground Armed Forces of the Socialist Republic of Vietnam were taken in the trial and examined. MLO testings "Adaptability", "Military-professional motivation", "S-test" were translated into Vietnamese and were standardized for the studied contingent. The following parameters were analyzed: anthropometric data, pulse and blood pressure, breath-hold tests by Stange and Gench as well as physiological indices, such as the endurance coefficient, Robinson index, cardio-respiratory functional index, index of functional changes. **Results.** The obtained results have shown that groups with high prognostic indicators for the discipline degree and neuropsychic stability have more pronounced parasympathetic effects on the cardiovascular system activity; functional tension of their organism is at the optimal range which indicates the adequate tension of organism's adaptive mechanisms. Military men in these groups have the best state of reserve capabilities. **Conclusion.** The researchers have found out that military men with better prognostic parameters on the discipline degree and neuropsychic stability have higher adaptability to military professional activities.

**Keywords:** adaptability, functional state, neuropsychic stability, discipline degree, military professional activity.

*Ссылка для цитирования: Бак Ф.Х., Билый А.М., Будко Д.Ю., Сысоев В.Н. Оценка адаптированности к условиям военно-профессиональной деятельности военнослужащих Социалистической Республики Вьетнам по показателям физиологического уровня функционального состояния. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 46–48.*

## Введение

Военно-профессиональная адаптация – процесс социально-биологического приспособления человека к особенностям воинской службы, который реализуется на всех уровнях функционального состояния (ФС) организма и включает в себя физиологическую адаптацию; профессиональную адаптацию (освоение специальности и формирование профессионально важных качеств); социально-психологическую адаптацию, обусловленную вхождением в воинский коллектив [1, 2]. В психофизиологии профессиональной деятельности адаптацию принято рассматривать как процесс приспособления к факторам и условиям труда. По отношению к состоянию чаще используют термин «адаптированность», понимая под этим качественные и количественные характеристики процесса адаптации как состояния в данный момент [3, 4]. Эффективность процесса адаптации во многом определена ФС организма, которое, в свою очередь, зависит не только от наличия физиологических резервов, но и от индивидуально-психологических особенностей личности, определяющих возможность адекватной регуляции состояний [3, 5, 6, 7]. Для военнослужащих одними из важнейших психологических характеристик являются нервно-психическая устойчивость и дисциплинированность. Этот факт и определил актуальность цели проведенного исследования.

Цель исследования – оценка уровня адаптированности к условиям военно-профессиональной деятельности военнослужащих Народного Военно-морского флота (НВМФ) и Сухопутных войск (СВ СРВ) Социалистической Республики Вьетнам (СРВ) по показателям физиологического уровня ФС организма, отнесенным в полярные группы по прогнозам дисциплинированности и нервно-психической устойчивости.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 445 военнослужащих НВМФ и СВ СРВ. При проведении психологического тестирования использовали переведенные на вьетнамский язык и нормированные для исследуемого контингента методики многоуровневых личностных опросников (МЛО) «Адаптивность», «Военно-профессиональная мотивация» (ВПМ), «S-тест» [8]. Для оценки физиологического уровня ФС проводили антропометрические исследования, определяли частоту сердечных сокращений, артериальное давление, проводили пробы с задержкой дыхания Штанге – Генча, вычисляли физиологические индексы, наиболее интегрально характеризующие физиологический уровень ФС – коэффициент выносливости (КВ), индекс Робинсона (ИР), показатель функционального состояния кардиореспираторной системы (ФСкрс), индекс функциональных изменений (ИФИ).

По разработанным в наших предыдущих исследованиях формулам 1 и 2 оценивали дисциплинированность и психическую устойчивость испытуемых [8].

$$Y = \frac{(КП \times 50 - Ип \times 80 - Аг \times 100) + 1750}{207}, \quad (1)$$

где КП – коммуникативный потенциал методики МЛО «Адаптивность» в стенах; Ип – ипохондрия методики МЛО «Адаптивность» в стенах; Аг – агрессия методики МЛО «Адаптивность» в стенах; Y – прогнозируемый уровень критерия «дисциплина» в стенах.

$$Y = \frac{(КП \times 100 + СД \times 80 + ВПМ \times 70 + ЛАП \times 50 + Т \times 30) - 330}{297}, \quad (2)$$

где КП – коммуникативный потенциал методики МЛО «Адаптивность» в стенах; СД – стремление к достижениям методики ВПМ в стенах; ВПМ – общий уровень методики ВПМ в стенах; ЛАП – личностный адаптационный потенциал методики МЛО «Адаптивность» в стенах; Т – точность методики «S-тест» в стенах; Y – прогнозируемый уровень критерия «нервно-психическая устойчивость» в стенах.

Статистическую обработку результатов обследования военнослужащих НВМФ и СВ СРВ проводили на компьютере с использованием программ статистической обработки Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США) и пакета программного обеспечения Microsoft Excel 7.0 (Microsoft, США).

Исследование соответствует этическим нормам. Материалы были рассмотрены на заседании независимого Этического комитета при военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 263 от 31 мая 2022 г.).

## Результаты и обсуждение

В наших предшествующих исследованиях было доказано, что военнослужащие, получившие по результатам выполнения методик и расчетов по формуле (2) 4.52 и менее стенов, с большой степенью вероятности могут проявлять низкую нервно-психическую устойчивость, получившие 5.95 и более стенов – обладают нормальными и высокими значениями нервно-психической устойчивости. Военнослужащие, получившие по результатам выполнения методик и расчетов по формуле (1) 4.22 и менее стенов, с большой степенью вероятности могут оказаться недисциплинированными, получившие 5.35 и более стенов – дисциплинированными [8].

В зависимости от результатов оценки и принадлежности к НВМФ или СВ СРВ все военнослужащие были разделены на четыре группы. В первую группу вошли военнослужащие НВМФ с показателями по шкале «дисциплинированность» 5.35 стенов и выше и по шкале «психическая устойчивость» – 5.95 и выше. Во вторую группу вошли военнослужащие этого же контингента с показателями 4.52 и 4.22 соответственно. Третью и четвертую группу составили военнослужащие СВ СРВ с такими же показателями. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

Представленные в табл. 1 результаты свидетельствуют о том, что статистически значимых различий (при  $p < 0.05$ ) не определяется между первой и второй, третьей и четвертой группами военнослужащих. Следовательно, можно предположить, что военнослужащие и НВМФ и СВ СРВ, отнесенные к идентичным группам по критериям «дисциплинированность» и «нервно-психическая устойчивость», имеют практически одинаковые показатели, характеризующие адаптированность организма на физиологическом уровне ФС.

Статистически значимые различия ( $p < 0.05$ ) между группами военнослужащих с высокими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости и низкими их значениями определяются как для специалистов НВМФ, так и для СВ СРВ. В число показателей вошли индекс Кердо, ФСкрс и ИФИ.

Полученные данные указывают на то, что у групп с высокими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости более выражено влияние парасимпатической части вегетативной нервной системы на деятельность сердечно-сосудистой системы, величина функционального напряжения организма находится в оптимальном диапазоне, что характеризует адекватное напряжение адаптационных механизмов организма. Военнослужащие этих групп обладают лучшим состоянием резервных возможностей. Все эти результаты указывают

**Физиологический уровень ФС организма у полярных групп по показателям дисциплинированности и психической устойчивости**

Группы военнослужащих (численность в группе)	Индекс Кердо, у.е.	СДД, мм рт. ст.	КВ, у.е.	ИР, у.е.	ФСкрс, у.е.	ИФИ, у.е.
Первая – НВМФ с высокими показателями, n = 44	-1.96 ± 0.92*, p = 0.038	93.2 ± 1.19, p = 0.091	18.1 ± 0.57, p = 0.067	65.2 ± 8.74, p = 0.134	131 ± 5.21*, p = 0.023	2.71 ± 0.13*, p = 0.044
Вторая – НВМФ с низкими показателями, n = 28	1.54 ± 1.33	94.7 ± 1.33	19.4 ± 0.84	85.9 ± 12.89	119 ± 6.07	3.18 ± 0.32
Третья – СВ с высокими показателями, n = 32	-1.88 ± 1.12*, p = 0.016	90.5 ± 1.13, p = 0.142	18.7 ± 1.01, p = 0.079	71.4 ± 1.73, p = 0.095	134 ± 7.17*, p = 0.014	2.34 ± 0.22*, p = 0.022
Четвертая – СВ с низкими показателями, n = 21	1.46 ± 1.47	92.9 ± 1.88	19.9 ± 0.67	90.1 ± 13.11	117 ± 8.34	3.01 ± 0.46

Примечание. СДД – среднединамическое давление.

\* Статистически значимые ( $p < 0.05$ ) различия между первой и второй, третьей и четвертой группами.

на лучшую адаптированность к условиям военно-профессиональной деятельности военнослужащих с лучшими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости.

### Выводы

1. Военнослужащие НВМФ и СВ СВРВ, отнесенные к группе с высокими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости, имеют практически одинаковые показатели, характеризующие адаптированность организма военнослужащих на физиологическом уровне ФС. Статистически значимых различий ( $p < 0.05$ ) между группами военнослужащих морских и сухопутных подразделений СВ СВРВ с низкими прогностическими показателями по этим критериям также не выявлено. Этот факт указывает на возможность использования предлагаемого психодиагностического блока методик для отбора призывного контингента в СВ СВРВ вне зависимости от специфики будущей военно-профессиональной деятельности.

2. Военнослужащие НВМФ и СВ СВРВ с лучшими прогностическими показателями по дисциплинированности и нервно-психической устойчивости обладают лучшей адаптированностью к условиям военно-профессиональной деятельности.

*Данные предоставил основной автор Фам Хонг Бак – подполковник вооруженных сил Социалистической Республики Вьетнам, адъюнкт кафедры военной психофизиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»*

### Литература

- Зеленина Н.В. и др. Экспериментальное обоснование направлений совершенствования методического обеспечения профессионального психологического отбора кандидатов для обучения в вузах Министерства обороны Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23 (4). – С. 203–212. [Zelenina N.V. et al. Experimental substantiation of directions for improving the methodological support of professional psychological selection of candidates for training in universities of the Ministry of Defense of the Russian Federation // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2021. – V. 23 (4). P. 203–212. In Russian]. doi: 10.17816/brmma81399.
- Солодков А.С. Адаптация и физиологические резервы организма // Военно-медицинский журнал. – 1980. – № 6. – С. 12–17. [Solodkov A. S. Adaptation and physiological reserves of the body // Military medical journal. – 1980. – No. 6. – P. 12–17. In Russian].
- Павлов К.И. и др. Электрофизиологическая оценка механизмов военно-профессиональной адаптации // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17. – № 2. – С. 7–19. [Pavlov K.I. et al. Electrophysiological assessment of mechanisms of military-professional adaptation // Medical Academic Journal. – 2017. – V. 17. – No. 2. – P. 7–19. In Russian].
- Рыбников В.Ю. Психофизиологическое обеспечение профессиональной деятельности – актуальное направление профотбора // Теоретические и прикладные вопросы обитаемости и профессионального отбора: сборник научных работ. – СПб. – 1996. – Часть II. – С. 77. [Rybnikov V.Y. Psychophysiological support of professional activity – an actual direction of professional selection // Theoretical and applied issues of habitability and professional selection. – Collection of scientific papers. – St. Petersburg. – 1996. – Part II. – P. 77. In Russian].
- Бильный А.М. и др. Проект концепции по сохранению здоровья и продления профессионального долголетия человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 1 (45). – С. 191–186. [Bily A.M. et al. Draft concept for the preservation of human health and prolongation of professional longevity // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2014. – No. 1 (45). – P. 191–186. In Russian].
- Сысоев В.Н. Функциональное состояние как процесс формирования в профессиональной деятельности человека более оптимального системного ответа организма человека // Вестник психофизиологии. – 2022. – Т. 1. – № 1 – С. 72–83. [Sysoev V.N. Functional state as a process of formation in professional activity of the most optimal systemic response of the human body // Bulletin of Psychophysiology. – 2022. – V. 1. – No. 1. – P. 72–83. In Russian].
- Mogg K. et al. Subliminal processing of emotional information in anxiety and depression // Journal of Abnormal Psychology. – 1993. – V. 102. – P. 304–311.
- Бак Ф.Х. и др. Результаты использования многоуровневого личностного опросника «Адаптивность» при проведении профессионального психологического отбора в Вооруженных силах Социалистической Республики Вьетнам академии // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 683–688. [Bak F.H. et al. Results of using the multilevel personality questionnaire “Adaptability” during professional psychological selection in the Armed Forces of the Socialist Republic of Vietnam // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2022. – V. 24. – No. 4. – P. 683–688. In Russian]. DOI: 10.17816/brmma109444.

## ДВУХЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕМЕНТНОГО СПЕЙСЕРА С ВАНКОМИЦИНОМ *IN VITRO*

Н.А. Ковтун<sup>1\*</sup>, А.В. Миронов<sup>1</sup>, И.А. Редько<sup>1</sup>, Ю.Ю. Титарова<sup>1</sup>, М.Б. Базарова<sup>2</sup>, В.В. Бояринцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## A TWO-YEAR TRIAL ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEMENT SPACERS WITH VANCOMYCIN *IN VITRO*

N.A. Kovtun<sup>1\*</sup>, A.V. Mironov<sup>1</sup>, I.A. Redko<sup>1</sup>, Yu.Yu. Titarova<sup>1</sup>, M.B. Bazarova<sup>2</sup>, V.V. Boyarintsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital No 1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: kovtun.na@mail.ru

### Аннотация

Лечение периимплантной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, с применением цементных спейсеров, импрегнированных антибиотиком, отражено в отечественной и зарубежной литературе. Выполнено двухлетнее экспериментальное исследование антимикробной активности цементного спейсера с ванкомицином *in vitro*. По результатам проведенного исследования выявлено, что ванкомицин сохраняет бактерицидную активность в цементном спейсере длительный период времени.

**Ключевые слова:** цементный спейсер с ванкомицином, антимикробная активность.

### Abstract

The management of peri-implant infection caused by *Staphylococcus aureus* with cement spacers impregnated with an antibiotic preparation is reflected in the domestic and foreign literature. A two-year experimental trial on the antimicrobial activity of cement spacers with Vancomycin *in vitro* was performed. It has been revealed that Vancomycin retains its bactericidal activity in a cement spacer for a long time.

**Keywords:** cement spacer, Vancomycin, antimicrobial activity.

**Ссылка для цитирования:** Ковтун Н.А., Миронов А.В., Редько И.А., Титарова Ю.Ю., Базарова М.Б., Бояринцев В.В. Двухлетнее исследование антимикробной активности цементного спейсера с ванкомицином *in vitro*. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 4: 49–51.

### Введение

Концепция использования цементных спейсеров предложена в 1970-х гг. Н. Wahlig и Н.В. Buchholz использовали гентамицин для предотвращения глубокой инфекции в области хирургического вмешательства после имплантации протеза тазобедренного сустава [1]. Микроорганизмы, размножающиеся на имплантатах, устойчивы к антибактериальной терапии. При этом с целью эрадикации микроорганизмов в составе биопленки требуются в 100 раз более высокие концентрации антибактериальных препаратов для достижения терапевтического эффекта [2]. Представители рода *Staphylococcus* являются одними из основных возбудителей перипротезной инфекции и обладают широким набором факторов патогенности и персистенции. *Staphylococcus aureus* способен к внутриклеточному существованию во многих клетках костной ткани, включая остеобласты, остеокласты и остеоциты, а при системной инфекции – в клетках Купфера, макрофагах [3, 4]. Наиболее сложными для лечения являются инфекции, вызванные метициллинрезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA). Существующие в настоящее время антибактериальные препараты обеспечивают альтернативные методы лечения патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, однако ванкомицин является антибиотиком первого выбора при MRSA-инфекции [5, 6].

Разрабатываются новые подходы к доставке антибиотиков к месту назначения для элиминации биопленок микроорганизмов. Высокие концентрации антибиотиков достигаются преимущественно путем местного введения. Применением устройств из цемента, импрегнированного антибиотиком, подтверждена возможность достичь значительно более высоких локальных концентраций антибактериальных препаратов [2, 7]. Ванкомицин удовлетворяет критерию ингибирования роста чувствительных микроорганизмов при местном использовании, обладает бактерицидным действием в отношении *S. aureus*, а потому наиболее применяем [8, 9]. Для ванкомицина характерно быстрое проникновение через гликокаликс, после внедрения в биопленку антибиотик демонстрирует внутри нее дозозависимую бактерицидную активность, особенно при наличии MRSA [7]. Кроме того, ванкомицин оказывает минимальный цитотоксический эффект и не вызывает системных побочных эффектов после локального введения. Недостатком данного препарата является слабое проникновение в окружающие ткани при внутривенном введении. При использовании спейсера, импрегнированного антибиотиком, положительным моментом является высвобождение антибактериального препарата в течение длительного периода времени [10].

Задачей экспериментального исследования было оценить длительность антимикробной активности цементного спейсера, импрегнированного ванкомицином, *in vitro*.

### Материалы и методы

В экспериментальном исследовании использовали цементный спейсер, импрегнированный антибиотиком ванкомицином, эффективным в отношении *S. aureus in vitro*. Для изготовления спейсера использовали общепринятую методику импрегнирования антибиотика: в асептических условиях смешивали 40 г порошкообразного цементного полимера с 4 г ванкомицина, после чего в полученную сухую смесь добавляли жидкий мономер метилметакрилат, вследствие чего происходила экзотермическая реакция полимеризации, приводящая к затвердеванию в течение 10 минут [11, 12]. Оценку антимикробной активности проводили в отношении штаммов *S. aureus* из собственного музея штаммов микроорганизмов. Культуры штаммов приводили к стандартной мутности 0,5 по МакФарланду и использовали для получения бактериального газона на поверхности плотной питательной среды (агар Мюллера – Хинтон, HiMedia, модифицированный, для определения чувствительности к антимикотикам, по стандарту Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI)). Спейсер хранился при комнатной температуре в нестерильной емкости.

Спейсер и диски индикаторные картонные с противомикробным лекарственным средством – ванкомицин 30 мкг (НИЦФ, г. Санкт-Петербург) инкубировали при 37 °С на газоне бактериальной культуры *S. aureus* в течение 18–24 часов и оценивали антибиотикочувствительность диско-диффузионным методом в соответствии с методическими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2021-01).

Определение антимикробной активности антибиотиков основано на их способности угнетать рост микроорганизмов. Поскольку для спейсеров нет утвержденных методов определения антимикробной активности, в экспериментальном исследовании использован метод диффузии в агар. Метод диффузии в агар – фармакопейный биологический метод определения активности антибиотиков – основан на способности молекул субстанций антибиотиков диффундировать в агар и образовывать зоны подавления роста, в которых не развиваются используемые тест-микроорганизмы, чувствительные к испытываемому антибиотику. При определении антимикробной активности антибиотиков используют стандартные образцы, активность которых устанавливают в соответствии с международными биологическими стандартами. Оптимальными размерами зон подавления роста тест-микроорганизмов принято считать диаметры зон не менее 14 мм для минимальной концентрации и не более 25 мм – для максимальной.

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты экспериментального исследования оценки эффективности антибактериального действия цементного спейсера с ванкомицином представлены в табл. 1.

Использование в качестве контроля диска с ванкомицином 30 мкг позволило подтвердить чувствительность музейного штамма *S. aureus*. На всем протяжении экспериментального исследования размер зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска с ванкомицином 30 мкг составлял 18–20 мм. Интерпретацию значений диаметров зон подавления роста микроорганизма к ванкомицину оценивали как чувствительную при диаметре зоны  $\geq 16$  мм и устойчивую при диаметре зоны  $\leq 15$  мм.

Таблица 1

Оценка зоны ингибирования роста бактериальной культуры *Staphylococcus aureus*

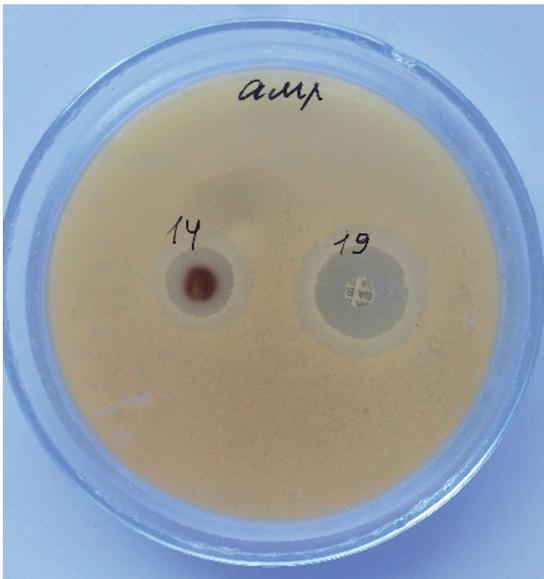
Период наблюдения, дни	Размер зоны лизиса вокруг диска с ванкомицином 30 мкг, мм	Размер зоны лизиса вокруг спейсера с ванкомицином, мм
1	20	30
7	19	30
21	19	20
30	20	20
45	19	20
60	20	19
90	18	17
120	20	18
150	19	17
180	20	16
210	19	16
240	20	15
270	19	14
300	19	12
330	19	11
365	19	11
520	20	10
640	20	3
700	20	0

Диаметр зон подавления роста микроорганизма измеряли с определенным интервалом времени, данные представлены в табл. 1. Размер зоны подавления роста микроорганизма вокруг спейсера с ванкомицином в первый месяц достигал 30 мм, а вокруг диска с антибиотиком – 20 мм. На протяжении первого года измерение зоны подавления роста микроорганизма было ежемесячным. Как видно из полученных данных, бактерицидные свойства спейсера с ванкомицином проявлялись в течение девяти месяцев. При последующем измерении через 1–1,5 года наблюдалась умеренная резистентность штаммов, а через два года наблюдалась устойчивость *S. aureus*. Результаты исследования подтверждают, что эффективная концентрация ванкомицина сохраняется в спейсерах длительный период времени. Антимикробная активность цементного спейсера с ванкомицином в отношении *S. aureus* снизилась спустя девять месяцев.

На рис. 1 наглядно продемонстрировано, как проводилось измерение диаметра зон подавления роста культуры *S. aureus* на протяжении экспериментального исследования.

На представленном образце от 10 марта 2020 г. спустя 270 дней зона подавления роста микроорганизма вокруг диска с ванкомицином составила 19 мм, а диаметр зоны лизиса вокруг спейсера – 14 мм. Таким образом, цементный спейсер, импрегнированный ванкомицином, продемонстрировал эффективный антибактериальный эффект с высоким начальным темпом высвобождения препарата и постепенным его снижением. Данные других исследований *in vitro* для разных антибактериальных препаратов в составе костного цемента также показывают снижение с течением времени антибактериальной активности [13].

Исследование показало, что антимикробная активность цементного спейсера, импрегнированного ванкомицином, в отношении *S. aureus* сохранялась на протяжении девяти месяцев. Сложно соотнести результаты исследований *in vitro* с результатами *in vivo*, но, согласно литературным данным, при имплантации спейсера, импрегнированного антибиотиком,



**Рис. 1. Определение антибиотикочувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом**

наблюдается низкая частота местных и системных побочных реакций, время выздоровления и клинический исход удовлетворительны [11, 12, 14]. Цементные спейсеры с антибиотиками можно рассматривать как важное дополнение к стандартным схемам терапии при ревизии инфицированных протезов. Выбор антибиотика, способ доставки, дозировка и продолжительность антибактериальной терапии являются аспектами, которые еще предстоит рассмотреть в будущих исследованиях.

### Заключение

Эффективность локального использования цементного спейсера для лечения инфекции в ортопедии является общепризнанной, и его применение рассматривается в качестве дополнения к основной терапии. Цементный спейсер, изготовленный индивидуально для определенного пациента, имеет преимущества, так как антибактериальный препарат подбирается с учетом чувствительности выявленного микроорганизма. Для полной элиминации микроорганизма требуется значительное увеличение концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления. Эффективным решением этой задачи может быть использование спейсера в качестве депо антибиотиков, из которого осуществляется их постепенное выделение в окружающие ткани.

### Литература

1. Wahlig H. et al. Experimental and clinical studies on the release of gentamicin from bone cement // *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin.* – 1972. – V. 43. – No. 10. – P. 441–445.
2. Namdari S. et al. Antibiotic spacers for shoulder periprosthetic joint infection: a review // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* – 2022. – V. 30. – No. 19. – P. 917–924. DOI: 10.5435/JAAOS-D-21-00984.
3. Keller D.M. et al. Use of antibiotic-cement coated locking plates in the setting of periprosthetic infection and infected nonunion // *Injury.* – 2022. – V. 53. – No. 7. – P. 2567–2572. DOI: 10.1016/j.injury.2022.03.040.
4. Arciola C.R. et al. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion // *Nature reviews*

5. Crabbé A. et al. Antimicrobial tolerance and metabolic adaptations in microbial biofilms // *Trends in microbiology.* – 2019. – V. 27. – No. 10. – P. 850–863. DOI: 10.1016/j.tim.2019.05.003.
6. Божкова С.А. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей // *Травматология и ортопедия России.* – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 20–31. [Bozhkova S.A. et al. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens // *Traumatology and Orthopedics of Russia.* – 2018. – V. 24. – No. 4. – P. 20–31. In Russian]. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
7. Ajit Singh V. et al. Hand-mixed vancomycin versus commercial tobramycin cement revisited: a study on mechanical and antibacterial properties // *Journal of Orthopaedic Surgery.* – 2019. – V. 27. – No. 2. DOI: 10.1177/2309499019839616.
8. Lamret F. et al. Antibiotic tolerance of *Staphylococcus aureus* biofilm in periprosthetic joint infections and antibiofilm strategies // *Antibiotics.* – 2020. – V. 9. – No. 9. – P. 547. DOI: 10.3390/antibiotics9090547.
9. Boswihi S.S. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an update on the epidemiology, treatment options and infection control // *Current Medicine Research and Practice.* – 2018. – V. 8. – No. 1. – P. 18–24. DOI:10.1016/j.cmrp.2018.01.001.
10. Wong M. et al. Experience with high dose once-daily vancomycin for patients with skin and soft-tissue infections in an ambulatory setting // *Open Forum Infectious Diseases.* – Oxford University Press, 2017. – V. 4. – No. 1. – P. S338. DOI: 10.1093/ofid/ofx163.805.
11. Линник С.А. и др. Спейсер тазобедренного сустава. – 2019. [Linnik S.A. et al. Spacer of the hip joint. – 2019. In Russian].
12. Линник С.А. и др. Выбор спейсера на первом этапе лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава // *Гений ортопедии.* – 2021. – Т. 27. – № 5. – С. 548–554. [Linnik S.A. et al. Choice of spacer at the first stage of treatment of late deep periprosthetic infection of the hip joint // *Genius of Orthopedics.* – 2021. – V. 27. – No. 5. – P. 548–554. In Russian]. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-548-554.
13. Кимайкина О.В. и др. Оценка антимикробной активности антибиотиков в костном цементе для спейсеров // *Проблемы медицинской микологии.* – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 76–77. [Kimaykina O.V. et al. Assessment of the antimicrobial activity of antibiotics in bone cement for spacers // *Problems of medical mycology.* – 2018. – V. 20. – No. 2. – P. 76–77. In Russian].
14. Афиногенова А.Г. и др. Микробиологическое обоснование создания композиции на основе костного цемента с пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-устойчивых *Staphylococcus epidermidis* // *Проблемы медицинской микологии.* – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 49–54. [Afinogenova A.G. et al. Microbiological evaluation of the compositions based on bone cement with prolonged antimicrobial action against gentamicin-resistant *staphylococcus epidermidis* // *Problems in medical mycology.* – 2018. – V. 20. – No. 4. – P. 49–54. In Russian].

## ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВОЙ СИСТЕМЫ В ЗОНЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ

И.И. Радыш<sup>1\*</sup>, Л.С. Круглова<sup>2</sup>, М.Б. Базарова<sup>2</sup>, В.В. Бояринцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## DYNAMICS OF MICROCIRCULATORY TISSUE PARAMETERS OF THE KNEE JOINT DURING COMPREHENSIVE MEDICAL REHABILITATION AFTER THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

I.I. Radysh<sup>1\*</sup>, L.S. Kruglova<sup>2</sup>, M.B. Bazarova<sup>2</sup>, V.V. Boyarintsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: dr-ivo@yandex.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение динамики параметров микроциркуляторно-тканевой системы (МТС) в зоне коленного сустава при проведении комплексной медицинской реабилитации после ранней и отсроченной реконструкции передней крестообразной связки. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 175 пациентов (97 мужчин и 78 женщин) в возрасте 18–55 лет с изолированным разрывом передней крестообразной связки (ПКС) коленного сустава, которым после выполнения артроскопической реконструкции ПКС были проведены реабилитационные мероприятия. Средний возраст пациентов –  $36.7 \pm 0.5$  лет. **Результаты.** При сравнении показателей между основными и контрольными группами выявлено статистически значимое улучшение исследуемых показателей МТС в зоне коленного сустава в основных группах по сравнению с контрольными независимо от сроков выполнения пластики. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности лечения с применением комплексной реабилитации по индивидуальной программе при проведении реконструкции на более ранних сроках с момента получения травмы. **Заключение.** Применение комплексной физической реабилитации способствует ускоренному регрессу основных клинических проявлений перенесенной реконструкции ПКС, статистически достоверному повышению тканевой перфузии в зоне сустава, нормализации параметров нутритивного кровотока и усилению кислородного обмена у пациентов основных групп по сравнению с пациентами контрольной группы, проходивших базовый комплекс реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** реабилитация, эффективность лечения, передняя крестообразная связка, артроскопическая реконструкция.

### Abstract

**Purpose.** To study the dynamics of microcirculatory tissue system parameters in the knee joint during comprehensive medical rehabilitation after early and delayed reconstruction of the anterior cruciate ligament (ACL). **Materials and methods.** 175 patients (97 men and 78 women, aged 18–55) with isolated ACL rupture in the knee joint, who were at their rehabilitation course after arthroscopic ACL reconstruction, were taken in the study. The average age of patients was  $36.7 \pm 0.5$  years. **Results.** Comparison between the main and control groups revealed a statistically significant improvement in the studied parameters of microcirculatory tissue system in the knee joint in the main groups compared to the controls regardless of the time of plastic surgery intervention. The results obtained demonstrate better effectiveness of complex personalized rehabilitation in the group of patients who had early reconstruction after injury than the delayed one. **Conclusion.** Comprehensive physical rehabilitation contributes to the accelerated regression of main clinical manifestations in patients after ACL reconstruction, namely, statistically significant increase in tissue perfusion in the joint area, normalization of nutritional blood flow parameters and increased oxygen metabolism compared to the control group in which patients had a conventional set of rehabilitation measures.

**Keywords:** rehabilitation, treatment effectiveness, anterior cruciate ligament, arthroscopic reconstruction.

**Ссылка для цитирования:** Радыш И.И., Круглова Л.С., Базарова М.Б., Бояринцев В.В. Динамика параметров микроциркуляторно-тканевой системы в зоне коленного сустава при проведении комплексной медицинской реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 4: 52–55.

В последнее время все большее значение при проведении реабилитационных мероприятий после оперативной пластики связочного аппарата коленного сустава придается лечебным физическим факторам [1]. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, реабилитация пациентов после артроскопических операций на коленном суставе реализуется на основе мультидисциплинарного подхода с привлечением широкого арсенала нелекарственных технологий [2, 3].

Применению лечебных физических факторов при проведении медицинской реабилитации пациентов после реконструкции передней крестообразной связки (ПКС) коленного сустава посвящено большое количество научных работ, в которых доказывается эффективность кинезиотейпирования [4], лазеротерапии высокой интенсивности [5], тренировочных программ на лечебно-диагностическом комплексе в комбинации с электромиостимуляцией (ЭМС)

[6], гравитационной терапии в комплексе с биомеханическим массажем [7], баланс-тренингом, направленным на тренировку и развитие проприоцепции [8], софт-технологий [9].

Вместе с тем определенные перспективы в повышении эффективности реабилитационных мероприятий после реконструкции ПКС могут быть обеспечены благодаря комплексному применению лечебных физических факторов, обеспечивающему потенцирование их терапевтических эффектов [10]. В этой связи практический интерес в рамках рассматриваемой проблемы представляет комбинированное использование высокочастотной магнитотерапии (ВЧМТ) и ультрафонофореза (УФФ) гидрокортизона, способное оказывать выраженное противовоспалительное и противоотечное действие вследствие снижения уровня провоспалительных цитокинов в очаге воспаления, усиления тканевой гемо- и лимфоперфузии, восстановления тканевой трофики и активации регенеративно-репаративных процессов в области коленного сустава [11, 12].

Ранее технология комплексного курсового применения ВЧМТ и УФФ гидрокортизона в реабилитации пациентов после артроскопической реконструкции ПКС не применялась, что является актуальной проблемой, изучение которой поможет получить оптимальные клинические результаты, скоординировать реабилитационный процесс для снижения количества осложнений и более успешного и полноценного восстановления пациентов после травмы.

*Цель исследования* – изучение динамики параметров микроциркуляторно-тканевой системы (МТС) в зоне коленного сустава при проведении комплексной медицинской реабилитации после ранней и отсроченной реконструкции ПКС.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 175 пациентов (97 мужчин и 78 женщин) в возрасте 18–55 лет с изолированным разрывом ПКС коленного сустава, которым после выполнения артроскопической реконструкции ПКС проводили реабилитационные мероприятия. Средний возраст пациентов –  $36.7 \pm 0.5$  лет.

Артроскопическая пластика ПКС коленного сустава проведена с использованием свободного аутотрансплантата из сухожилий полусухожильной и нежной мышц. У всех пациентов была использована идентичная комбинация фиксаторов – «пуговица» для бедра (Endobutton Smith&Nephew, RigidLoop J&J) и интерферентный винт (BIORCI Smith&Nephew, Absolute, Milagro J&J) для большеберцовой кости.

Методом стратификации все пациенты были разделены на две группы в зависимости от времени проведения артроскопической реконструкции ПКС. В группе с ранней реконструкцией (88 пациентов, из них 57 мужчин и 31 женщина) пластику ПКС проводили в ранние сроки после травмы (со второй по шестую неделю включительно).

Пациенты второй группы (отсроченная реконструкция ПКС, 87 пациентов, из них 53 мужчины и 34 женщины) были прооперированы в поздние сроки после травмы (с седьмой недели до одного года). Каждая из указанных стратификационных групп методом простой фиксированной рандомизации была разделена на две группы: контрольную и основную.

В контрольную группу с ранней реконструкцией было включено 44 пациента (26 мужчин и 18 женщин), а с отсроченной реконструкцией – 43 пациента (26 мужчин и 17 женщин); в основную группу с ранней реконструкцией – 44 пациента (29 мужчин и 15 женщин), а с отсроченной реконструкцией – 44 пациента (28 мужчин и 16 женщин).

Пациентам контрольных групп в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [2, 3] была назначена базовая программа медицинской реабилитации, которая включала в себя:

- щадяще-тренирующий двигательный режим, предусматривающий выполнение физических нагрузок разной интенсивности при строгой регламентации их длительности (пассивное сгибание в коленном суставе, изометрическое напряжение передней и задней групп мышц бедра, поднятие и удержание прямой ноги на весу в положении лежа, восстановление подвижности (мобилизация) надколенника, полное пассивное разгибание в коленном суставе);
- диета «Стол № 15» (по М.И. Певзнеру);
- применение блока физиотерапевтических воздействий;
- проведение рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии;
- использование лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств.

В состав используемых физиотерапевтических факторов входили:

- низкочастотная магнитотерапия, для проведения которой использовали аппарат «Магнит-МедТеКо» с индукцией до 50 мТл продолжительностью 10 минут ежедневно курсом 10 процедур;
- ЭМС четырехглавой мышцы бедра на стороне оперированного сустава с применением низкочастотного модулированного тока; процедуру отпускали с использованием аппарата «Элэскулап-МедТеКо» продолжительностью пять – семь минут ежедневно курсом 10 процедур.

Для пациентов основных групп была разработана программа комплексной медицинской реабилитации, которая предусматривала модернизацию физиотерапевтического блока мероприятий с помощью дополнительного курсового использования ВЧМТ (вместо низкочастотного магнитотерапевтического воздействия) и УФФ гидрокортизона.

Для проведения процедур с применением высокочастотной магнитотерапии использовали аппарат «ВЧ-Магнит-МедТеКо» в импульсном режиме с рабочей частотой 13.36 МГц. Процедуры проводили через день, длительность каждой процедуры составляла 15–20 минут курсом 10–12 процедур.

УФФ гидрокортизона проводили с помощью аппарата для ультразвуковой терапии «УЗТ 1.3.02Ф МедТеКо». Использовали импульсный режим с рабочей частотой 2.64 МГц и частотой следования импульсов 50 Гц, интенсивность воздействия –  $0.4 \text{ Вт/см}^2$  курсом 10–12 процедур через день длительностью 7–10 минут.

Для потенцирования противовоспалительного действия физиофакторов был использован гидрокортизон, вводимый с помощью ультразвуковых колебаний. Дни проведения ВЧМТ и УФФ не совпадали, следуя друг за другом.

Определение показателей МТС зоны коленного сустава проводили с использованием лазерного диагностического комплекса «ЛАЗМА-МЦ» (регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3142 от 28.10.2015, производство ООО НПФ «ЛАЗМА»).

С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) изучали следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), пф. ед.; объем нутритивного кровотока (ОНК), пф. ед.; показатель шунтирования (ПШ), отн. ед.; величина миогенного тонуса (МТ), отн. ед.; метод оптической тканевой оксиметрии – скорость потребления кислорода (СПК), отн. ед.; метод лазерной флуоресцентной спектроскопии – показатель окислительного метаболизма (ПОМ), отн. ед.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Предварительно проводили анализ рассматриваемых показателей на нормальность распределения (критерий Шапиро – Уилка). Достоверность различий в оцениваемых группах устанавливали с использованием параметрических критериев (t-критерий Стьюдента). При этом критический уровень значимости  $p = 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

Оценка параметров МТС в зоне коленного сустава при проведении комплексной медицинской реабилитации после реконструкции ПКС является важным информативным тестом, позволяющим оценить адекватность проведения мероприятий, направленных на нормализацию местного кровотока, устранение отека и улучшение трофики тканей. Полученные результаты основных показателей МТС в зоне коленного сустава представлены в табл. 1.

Из представленных данных следует, что проведение реабилитационных мероприятий в контрольной группе привело к изменению параметров ЛДФ-метрии, указывающих на снижение выраженности расстройства микроциркуляции по гиперемическому типу. Это проявилось в незначительном снижении показателя тканевой перфузии и достоверном увеличении амплитуды низкочастотных флуксуаций на 10% ( $p < 0.05$ ). Медленные волны характеризуют механизм активной модуляции тканей перфузии, а рост их амплитуды указывает на снижение тонуса вазомоторов прекапиллярного уровня [13]. Об этом свидетельствует уменьшение величины МТ и, как следствие, повышение ОНК на 16% ( $p < 0.05$ ). Динамика параметров, отражающих метаболизм  $O_2$ , во многом определяется параметром нутритивного звена кровотока, что объясняет выявленное повышение СПК и ПОМ на 10 и 14% в контрольной группе.

Оценка частных характеристик ЛДФ-грамм в основной группе с ранней реконструкцией ПКС позволила выявить выраженные изменения в активности миогенного механизма, определяющего состояние резистивных сосудов: величина МТ уменьшилась по сравнению с контролем на 19%, что предопределило более выраженную позитивную динамику со стороны других оцениваемых показателей. Так, величина ОНК возросла на 33%, что достоверно выше, чем в контрольной группе. При этом значение ПОМ в математическом выражении – это отношение ОНК к сумме амплитуд флуоресценции НАД- и ФАД-зависимых ферментов в электрон-транспортной цепи [14]. Рост уровня СПК в основной группе свидетельствует о зависимости метаболизма  $O_2$  от параметра нутритивного кровотока.

В то же время в основной группе с отсроченной реконструкцией ПКС аналогичная динамика составила от 5 до 18%, хотя достоверно изменились только объем нутритивного кровотока и показатель шунтирования.

Выявленное усиление эффекта на уровне микроциркуляторных процессов при применении разработанной комплексной программы медицинской реабилитации пациентов после проведенной реконструкции ПКС объясняется курсовым применением фономагнитотерапевтического комплекса с УФФ гидрокортизона. Использование ВЧМТ в фазу репаративной регенерации, по мнению С.Г. Абрамовича, усиливает местный кровоток вследствие увеличения числа функционирующих капилляров и повышает активность лимфоперфузии, что способствует реализации более выраженного лимфоденирующего и противоэкссудатив-

Таблица 1

**Динамика параметров МТС в зоне коленного сустава в исходном состоянии и после проведения комплексной медицинской реабилитации пациентов**

Опросник/ шкала		Пациенты с ранней реконструкцией ПКС		Пациенты с отсроченной реконструкцией ПКС	
		контрольная группа (n = 44)	основная группа (n = 44)	контрольная группа (n = 43)	основная группа (n = 44)
ПМ, пф. ед.	до	8.6±0.17	8.9±0.19	7.8±0.24	7.4±0.21
	после	7.7±0.18*	6.6±0.17**	7.6±0.21	7.0±0.15*
ОНК, пф. ед.	до	2.5±0.07	2.8±0.08	3.0±0.11	2.8±0.09
	после	2.9±0.11*	3.7±0.10**	3.1±0.12	3.3±0.13*
ПШ, отн. ед.	до	3.4±0.10	3.2±0.08	2.4±0.08	2.7±0.09
	после	2.7±0.07*	1.9±0.05**	2.5±0.08	2.2±0.07**
МТ, отн. ед.	до	4.2±0.11	4.0±0.06	3.3±0.15	3.1±0.12
	после	3.5±0.09*	2.8±0.07**	3.4±0.16	3.3±0.13
СПК, отн. ед.	до	180.8±5.5	184.9±5.6	193.9±7.6	203.1±8.2
	после	198.5±5.2*	256.1±6.2**	195.8±7.7	229.0±9.0**
ПОМ, отн. ед.	до	1.4±0.05	1.6±0.04	1.6±0.08	1.7±0.07
	после	1.6±0.06*	2.1±0.07**	1.7±0.08	1.9±0.09

\* Достоверное отличие от соответствующего показателя до реабилитации при  $p < 0.05$ ; \*\* достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы при  $p < 0.05$ .

ного эффектов [11]. Следует также отметить позитивное влияние ультразвуковой терапии на микроциркуляторные процессы благодаря устранению патологического спазма гладкомышечных клеток прекапиллярного сфинктера, что сопровождается усилением перфузионно-нутритивного сопровождения мягких тканей в восстановительном периоде [15]. Дополнительное введение глюкокортикоидного препарата усиливает противовоспалительное действие лечебных физических факторов, снижая выраженность сосудистого компонента и концентрацию провоспалительных цитокинов в очаге воспаления.

Таким образом, сравнительная оценка параметров МТС в контрольной и основной группах позволяет заключить, что усиление базовой схемы реабилитации пациентов после реконструкции ПКС благодаря комплексному применению ВЧМТ и УФФ гидрокортизона способствует нормализации показателей микроциркуляции и кислородного метаболизма в зоне повреждения, что создает физиологическую основу для более полного восстановления функции коленного сустава.

### Заключение

Применение комплексной физической реабилитации способствует ускоренному регрессу основных клинических проявлений перенесенной реконструкции ПКС, статистически достоверному повышению тканевой перфузии в зоне сустава, нормализации параметров нутритивного кровотока и усилению кислородного обмена по сравнению с контрольной группой, проходившей базовый комплекс реабилитационных мероприятий.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Айдаров В.И. и др. Программа реабилитации пациентов, перенесших пластику передней крестообразной связки коленного сустава // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической

- культуры. – 2020. – Т. 97. – № 2. – С. 29–35. [Aydarov V.I. et al. Rehabilitation program for patients after the anterior cruciate ligament of the knee plasty // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2020. – V. 97. – No. 2. – P. 29–35. In Russian].
2. Реабилитация при повреждении капсульно-связочного аппарата коленного сустава (консервативное лечение): Федеральные клинические рекомендации. – М., 2015. – 39 с. [Rehabilitation for damage to the capsular-ligamentous apparatus of the knee joint (conservative treatment): Federal clinical recommendations. – M., 2015. – 39 p. In Russian].
  3. Миронов С.П. и др. Реабилитация при повреждении капсульно-связочного аппарата коленного сустава (оперативное лечение): клинические рекомендации // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 4 (80). – С. 72–79. [Mironov S.P. et al. Rehabilitation for damage to the capsular-ligamentous apparatus of the knee joint (surgical treatment): clinical recommendations // Bulletin of restorative medicine. – 2017. – V. 4. – No. 80. – P. 72–79. In Russian].
  4. Хусейн М.М. и др. Влияние кинезиотейпирования на показатели стабилотрии и изокинетической динамометрии при восстановлении пациентов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2016. – № 5 (135). – С. 241–245. [Khusein M.M. et al. The influence of kinesiotaping on stabilometry and isokinetic dynamometry indices during the recovery of patients after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint // Scientific notes of the P.F. Lesgaft University. – 2016. – V. 5. – No. 135. – P. 241–245. In Russian].
  5. Сидоркин Д.Н. Медицинская реабилитация больных, перенесших артроскопические операции на коленном суставе, с применением лазера высокой интенсивности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2021. – 24 с. [Sidorkin D.N. Medical rehabilitation of patients who have undergone arthroscopic surgery on the knee joint using a high-intensity laser: PhD diss. – Moscow, 2021. – 24 p. In Russian].
  6. Круглянская Е.И. и др. Комплексная реабилитация пациентов после реконструкции передней крестообразной связки // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93. – № 2 (2). – С. 93. [Kruglyanskaya E.I. et al. Comprehensive rehabilitation of patients after reconstruction of the anterior cruciate ligament // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2016. – V. 93. – No. 2 (2). – P. 93. In Russian].
  7. Кулагин Е.С. Комплексная реабилитация пациентов при малоинвазивных вмешательствах на коленном суставе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2021. – 22 с. [Kulagin E.S. Comprehensive rehabilitation of patients with minimally invasive interventions on the knee joint: PhD diss. – 2021. – 22 p. In Russian].
  8. Федулова Д.В. и др. Физическая реабилитация спортсменов после травмы передней крестообразной связки и мениска коленного сустава с применением баланс-тренинга. Под ред. Н.М. Белокрылова. – Екатеринбург, 2022. – 124 с. [Fedulova D.V. et al. Physical rehabilitation of athletes after injury to the anterior cruciate ligament and meniscus of the knee joint using balance training. Ed. by N.M. Belokrylov. – Ekaterinburg, 2022. – 124 p. In Russian].
  9. Приходько А.Н. и др. Софт-технологии в медицинской реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава // Менеджер здравоохранения. – 2023. – № 5. – С. 87–92. [Prikhodko A.N. et al. Soft technologies in medical rehabilitation after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint // Healthcare manager. – 2023. – V. 5. – P. 87–92. In Russian].
  10. Улащик В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 6. – С. 4–11. [Ulashchik V.S. Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2016. – V. 6. – P. 4–11. In Russian].
  11. Абрамович С.Г. Физиотерапия воспаления // Курортная медицина. – 2021. – № 3. – С. 6–21. [Abramovich S.G. Physiotherapy of inflammation // Resort medicine. 2021. – V. 3. – P. 6–21. In Russian].
  12. Сысоева И.В. и др. Магнитные поля высокой интенсивности в лечении спортивных травм // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. – 2016. – № 7 (101). – С. 359–362. [Sysoeva I.V. et al. High-intensity magnetic fields in the treatment of sports injuries // Reports of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics. – 2016. – V. 7. – No. 101. – P. 359–362. In Russian].
  13. Козлов В.И. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие. – М.: РУДН, ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с. [Kozlov V.I. et al. Laser Doppler flowmetry in assessing the condition and disorders of blood microcirculation. – M.: RUDN, 2012. – 32 p. In Russian].
  14. Глаголева Е.Н., Сидоров В.В., Подоплекина Н.Д., Файзуллина Д.Р. Оценка микроциркуляторно-тканевых систем после косметологических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – V. 19 – No. 3. – С. 25–30. [Glagoleva E.N. et al. Assessment of microcirculatory tissue systems after cosmetic procedures aimed at correcting age-related changes // Regional blood circulation and microcirculation. – 2020. – V. 19. – No. 3. – P. 25–30. In Russian].
  15. Зубкова С.А. и др. Применение ультразвука в лечении больных с отеочно-фибросклеротической панникулупатией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – № 6. – С. 40–43. [Zubkova S.A. et al. The use of ultrasound in the treatment of patients with edematous fibrosclerotic panniculopathy // Physiotherapy, balneology and rehabilitation. – 2011. – No. 6. – P. 40–43. In Russian].

## ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОБЛАСТИ АТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ

С.Ю. Долгих\*, А.Г. Стенько, Н.В. Грязева

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

## ASSESSMENT OF THE MICROCIRCULATION IN ATROPHIC SCARS

S.Yu. Dolgikh\*, A.G. Stenko, N.V. Gryazeva

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

\*E-mail: s.dolgikh@mail.ru

## Аннотация

Стрии – одна из наиболее часто встречающихся клинических форм атрофических рубцов (АР), связанных с быстрым растяжением кожи на фоне гормональных изменений и генетических факторов. Оптимизация терапии пациентов с гормональнозависимыми АР – важная задача современной косметологии. В лечении АР неоспоримую роль играет улучшение микроциркуляции (МЦ), которая обеспечивает усиление кровотока и активацию репаративных процессов, способствуя восстановлению всех структур эпидермиса и собственно дермы. **Цель исследования** – оценка влияния различных видов лечения на процессы гемодинамики на уровне МЦ у пациентов с гормональнозависимыми АР. **Материалы и методы.** В исследование было включено 107 пациентов, из них 92.5% женщин. Средний возраст –  $31.9 \pm 5.4$  года. Длительность существования АР у всех была более года и в среднем составила  $5.1 \pm 2.4$  года. В зависимости от метода терапии пациенты были распределены в три группы: в первой ( $n=37$ ) была проведена терапия с помощью эрбиевого лазера с длиной волны 2936 нм; во второй ( $n=31$ ) – фотодинамическая терапия (ФДТ) с топическим фотосенсибилизатором хлорин е6; в третьей ( $n=39$ ) проводили комплексную терапию (в один день последовательно терапию эрбиевым лазером и ФДТ с топическим фотосенсибилизатором хлорин е6). Эффективность лечения оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), анализировали степень улучшения МЦ. У всех пациентов оценивали показатели ЛДФ всех отделов микроциркуляторного русла, а также общий показатель микроциркуляции (ПМ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) и коэффициент вариации (КВ) МЦ, свидетельствующий об активности и состоятельности вазомоций. **Результаты.** После лечения во всех трех группах отмечалось достоверное улучшение показателей ЛДФ ( $p \leq 0.05$ ) с наилучшими результатами в третьей группе: ИЭМ увеличился на 68.2% (в первой группе – 32.8%; во второй группе – 10.6%), КВ увеличился на 34.9% (в первой группе – 25.9%; во второй группе – 16.1%), а ПМ снизился на 20.7% (в первой группе – 11.4%; во второй группе – 7.5%). **Заключение.** Все три метода лечения положительно влияют на процессы МЦ. Наиболее значимые результаты наблюдались после применения физиотерапевтического комплекса (лазер + ФДТ), в меньшей степени улучшения были выражены после фракционной лазерной терапии, наименьшее улучшение наблюдалось после ФДТ.

**Ключевые слова:** атрофические рубцы, стрии, микроциркуляция, фотодинамическая терапия, эрбиевый лазер.

## Abstract

Striae are one of the most common clinical forms of atrophic scars (AS), associated with rapid skin stretching under hormonal changes and genetic factors. The improvement of treatment of patients with hormonal-dependent AS is an important task of modern cosmetology. An undeniable role in AS treatment belongs to the correction of microcirculation (MC) which ensures better blood circulation and activates reparative processes, and thus promotes better restoration in all structures of epidermis and dermis. **Purpose.** To assess the impact of various types of therapy at hemodynamic processes at the microcirculation level in patients with hormonal-dependent atrophic scars. **Materials and methods.** 107 patients (average age –  $31.9 \pm 5.4$  years; 92.5% of women) were enrolled in the trial. All of them suffered of atrophic scars more than one year, in average  $5.1 \pm 2.4$  years. Patients were divided into three groups depending on the prescribed treatment: group 1 ( $n=37$ ) – erbium laser light therapy, wavelength 2936 nm; group 2 ( $n=31$ ) – photodynamic therapy (PDT) with topical photosensitizer Chlorine e6; group 3 ( $n=39$ ) – combined therapy with erbium laser light irradiation and PDT with topical photosensitizer Chlorin e6 sequentially on the same day. The effectiveness of administered therapy was assessed with laser Doppler flowmetry (LDF) and the degree of microcirculation. The following parameters were analyzed in all patients: LDF findings in all microvasculature sections, general microcirculation index, microcirculation efficiency index and coefficient of microcirculation variation, which indicates vasomotion activity and consistency. **Results.** Significant improvement in LDF indicators ( $p < 0.05$ ) was registered in all three groups after treatment with best parameters in group 3 where microcirculation efficiency index increased by 68.2% (in group 1 – by 32.8%, in group 2 – by 10.6%); variation coefficient increased by 34.9% (in group 1 – by 25.9%, in group 2 – by 16.1%); and microcirculation index decreased by 20.7% (in group 1 – by 11.4%, in group 2 – by 7.5%). **Conclusion.** All three applied curative techniques had a positive effect at microcirculation processes. The best outcome was after the combined therapy (laser light + PDT), less effective was fractional laser therapy and the least effective was PDT therapy.

**Keywords:** atrophic scars, stretch marks, microcirculation, photodynamic therapy, erbium laser.

*Ссылка для цитирования: Долгих С.Ю., Стенько А.Г., Грязева Н.В. Изучение микроциркуляции в области атрофических рубцов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 56–58.*

## Введение

Стрии – одна из наиболее часто встречающихся клинических форм атрофических рубцов (АР) – являются проблемой эстетического характера и связаны с быстрым растяжением кожи на фоне гормональных изменений и генетических факторов [1, 2]. Это атрофические линейные поражения, которые первоначально проявляются как уплощенные или слегка выпуклые розовые или красные очаги, впоследствии превращаясь в более бледные, плоские [3]. Типичная локализация – вдоль расположения мышечных линий в области живота, бедер и груди, обычно развиваются во время пубертатного периода или беременности, могут быть связаны с синдромом Кушинга (и/или другими эндокринологическими заболеваниями), метаболическим синдромом или быть следствием перорального или местного применения кортикостероидов, стероидов [4]. Хотя стрии не рассматриваются как болезнь, они вызывают существенный психологический дискомфорт.

Цель исследования – оценка влияния различных видов лечения на процессы гемодинамики на уровне микроциркуляции (МЦ) у пациентов с гормональнозависимыми АР длительностью существования более одного года для оптимизации терапии данных пациентов.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 107 пациентов с установленным диагнозом гормональнозависимые АР (стрии), из них 92.5% составляли женщины. Средний возраст –  $31.9 \pm 5.4$  года. Отягощенный семейный анамнез по стриям был отмечен у 48 (44.9%) пациентов, что свидетельствует о возможной связи с генетическими факторами. Длительность существования АР у всех пациентов превышала один год, варьировала в значительных пределах и в среднем по группе составила  $5.1 \pm 2.4$  года. В зависимости от фототипа кожи распределение было следующим: I фототип диагностировался у 14 (13.1%), II фототип – у 53 (49.5%), III – у 40 (37.4%) пациентов.

Патологический процесс преимущественно был локализован в области передней брюшной стенки (100%) и груди (28.9%), у одного и того же пациента локализация очагов могла быть разной.

В зависимости от метода терапии пациенты были распределены в три группы: первая ( $n = 37$ ) – с использованием терапии с помощью эрбиевого лазера с длиной волны 2936 нм, две процедуры с интервалом восемь недель; вторая ( $n = 31$ ) – с фотодинамической терапией (ФДТ) с топическим фотосенсибилизатором хлорин еб, восемь процедур с интервалом одна неделя; третья ( $n = 39$ ) – комплексная терапия: в один день последовательно терапия эрбиевым лазером и ФДТ с топическим фотосенсибилизатором хлорин еб, две процедуры с интервалом восемь недель.

Противопоказания к проведению комплексного метода, включающего лазерную терапию и ФДТ: заболевания кожи в активной фазе в зоне воздействия, герпетические и другие инфекционные процессы на коже в период обострения, общие инфекционные заболевания, хронические соматические заболевания в стадии обострения, непереносимость фотосенсибилизатора, онкологические заболевания, беременность.

Симптомом, характерным для АР, является обеднение сосудистой сети. В связи с этим в работе изучали показатели микроциркуляции (ПМ), оцениваемые с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием аппарата «ЛАКК-01» производства НПП «ЛАЗМА», Россия, по следующим показателям: общий ПМ; среднеквадратичное отклонение ПМ ( $\delta$ ) в перфузионных единицах (п. ед.); коэффициент вариации (КВ), отражающий активность вазомоций.

Важным признаком стрий в зависимости от давности существования, в большей степени при длительно существующих АР, являются изменения гемодинамических процессов на уровне МЦ, преимущественно вследствие спастических нарушений. Результаты дерматоскопии показали значительное снижение васкуляризации в области стрии с визуализацией около трех – пяти сосудов в поле зрения, что свидетельствует о важности восстановления гемодинамики с целью достижения высокой эффективности проводимой терапии. По данным ЛДФ, в контрольных точках В2 и В4 оценивали показатели всех отделов микроциркуляторного русла (артериолярный  $A_{LP}$ , капиллярный  $A_{CP}$ , веноулярный  $A_{VF}$ ), а также общий ПМ; среднеквадратичное отклонение показателя микроциркуляции ( $\delta$ ) в п. ед.; КВ, показывающий степень активности и состоятельности вазомоций.

## Результаты

По данным ЛДФ, до терапии у всех обследованных больных отмечались спастические явления на уровне артериол ( $A_{LP}/СКО \times 100\%$ ) и уменьшение базального кровотока на уровне капилляров ( $A_{CP}/СКО \times 100\%$ ).

Анализ результатов лечения показал достоверное улучшение большинства показателей у пациентов (за исключением  $A_{CP}/СКО \times 100\%$  во второй группе), однако динамика показателей в трех исследуемых группах значительно отличалась. Сравнительные данные ЛДФ-исследования представлены в табл. 1, 2 и 3.

После применения фракционной лазерной терапии наблюдалась статистически значимая положительная динамика в отношении всех показателей ЛДФ. Показатели артериолярного отдела МЦ повысились на 33.1% для  $ALF/СКО \times 100\%$  и на 26.5% – для  $ALF/M \times 100\%$ . Показатели капиллярного кровотока

Таблица 1

### Результаты ЛДФ у пациентов первой группы после фракционной лазерной терапии

Показатель	Норма	До терапии	Через два месяца после терапии	Динамика, %
$A_{LP}/СКО \times 100\%$	$138.14 \pm 3.56$	$95.23 \pm 4.28^*$	$126.41 \pm 3.79^{**}$	33.1
$A_{LP}/M \times 100\%$	$52.95 \pm 4.67$	$32.85 \pm 3.41^*$	$41.75 \pm 2.96^{**}$	26.5
$A_{VF}/СКО \times 100\%$	$60.77 \pm 3.82$	$95.74 \pm 4.15^*$	$72.36 \pm 3.07^{**}$	-24.4
$A_{VF}/M \times 100\%$	$29.48 \pm 3.25$	$16.52 \pm 3.24^*$	$22.47 \pm 1.53^{**}$	36.2
$A_{CP}/СКО \times 100\%$	$58.23 \pm 3.74$	$38.39 \pm 2.61^*$	$49.56 \pm 2.11^{**}$	29.1
$A_{CP}/M \times 100\%$	$14.62 \pm 2.08$	$8.47 \pm 1.03^*$	$10.94 \pm 0.62^{**}$	29.2
ИЭМ, п.ед.	$1.12 \pm 0.08$	$0.67 \pm 0.05^*$	$0.89 \pm 0.07^{**}$	32.8
КВ МЦ, %	$14.67 \pm 0.53$	$9.34 \pm 0.28^*$	$11.76 \pm 0.54^{**}$	25.9
ПМ, п.ед.	$12.34 \pm 0.48$	$15.79 \pm 0.56^*$	$13.83 \pm 0.42^{**}$	-11.4

$p^* < 0.05$  – сравнение с показателем нормы;  $p^{**} < 0.05$  – сравнение с показателем до терапии.

## Результаты ЛДФ у пациентов второй группы после ФДТ

Показатель	Норма	До терапии	Через два месяца после терапии	Динамика, %
A <sub>HF</sub> /СКО×100%	138.14 ± 3.56	97.64 ± 2.17*	114.83 ± 3.61**	17.6
A <sub>HF</sub> /M×100%	52.95 ± 4.67	33.52 ± 2.13*	40.74 ± 3.25**	21.5
A <sub>HF</sub> /СКО×100%	60.77 ± 3.82	96.41 ± 3.24*	82.39 ± 3.72**	-14.5
A <sub>HF</sub> /M×100%	29.48 ± 3.25	15.73 ± 3.05*	19.45 ± 3.14**	23.7
A <sub>CF</sub> /СКО×100%	58.23 ± 3.74	37.65 ± 3.01*	44.87 ± 2.53	19.2
A <sub>CF</sub> /M×100%	14.62 ± 2.08	8.77 ± 0.94*	10.12 ± 0.48**	15.4
ИЭМ, п.ед.	1.12 ± 0.08	0.66 ± 0.08*	0.73 ± 0.04**	10.6
КВ МЦ, %	14.67 ± 0.53	9.71 ± 0.53*	11.27 ± 0.2**7	16.1
ПМ, п.ед.	12.34 ± 0.48	15.08 ± 1.37*	13.95 ± 0.95	-7.5

*p*\* < 0.05 – сравнение с показателем нормы; *p*\*\* < 0.05 – сравнение с показателем до терапии.

Таблица 3

## Результаты ЛДФ у пациентов третьей группы после комплексной терапии

Показатель	Норма	До терапии	Через два месяца после терапии	Динамика, %
A <sub>HF</sub> /СКО×100%	138.14 ± 3.56	96.34 ± 3.06*	133.22 ± 3.15**	38.3
A <sub>HF</sub> /M×100%	52.95 ± 4.67	35.69 ± 2.84*	50.54 ± 3.26**	41.6
A <sub>HF</sub> /СКО×100%	60.77 ± 3.82	96.27 ± 3.51*	62.81 ± 2.49**	-34.8
A <sub>HF</sub> /M×100%	29.48 ± 3.25	17.16 ± 2.12*	25.75 ± 2.61**	50.1
A <sub>CF</sub> /СКО×100%	58.23 ± 3.74	35.61 ± 3.58*	54.28 ± 2.25**	52.4
A <sub>CF</sub> /M×100%	14.62 ± 2.08	8.65 ± 0.63*	12.06 ± 0.53**	39.4
ИЭМ, п.ед.	1.12 ± 0.08	0.66 ± 0.07*	1.11 ± 0.12**	68.2
КВ МЦ, %	14.67 ± 0.53	10.12 ± 0.73*	13.62 ± 0.37**	34.9
ПМ, п.ед.	12.34 ± 0.48	15.07 ± 0.38*	11.94 ± 0.45**	-20.7

*p*\* < 0.05 – сравнение с показателем нормы; *p*\*\* < 0.05 – сравнение с показателем до терапии.

тока имели следующую динамику: АНФ/СКО×100% снизился на 24.4% и АНФ/М×100% повысился на 36.2%. Показатели веноулярного отдела повысились на 29.1% для АСФ/СКО×100% и на 29.2% – для АСФ/М×100%. ИЭМ увеличился на 32.8%, КВ МЦ – на 25.9%, а показатель МЦ снизился на 11.4% (табл. 1).

Во второй группе также отмечалась положительная динамика, однако выраженная в меньшей степени, чем в первой и третьей группах, прирост показателя артериолярного отдела МЦ для А<sub>CF</sub>/СКО×100% во второй группе не был достоверным (табл. 2).

В третьей группе показатели артериолярного отдела МЦ повысились на 38.3% (в первой группе до 33.1%; во второй группе – до 17.6%) для А<sub>HF</sub>/СКО×100% и на 41.6% (в первой группе – 26.5%; во второй группе – 21.5%) для А<sub>HF</sub>/М×100%. Показатели капиллярного кровотока имели следующую динамику: АНФ/СКО×100% снизился на 34.8% (в первой группе до 24.4%; во второй – до 14.5%) и АНФ/М×100% повысился на 50.1% (в первой группе до 36.2%; во второй – до 23.7%). Показатели веноулярного отдела повысились на 52.4% (в первой группе до 29.1%; во второй – до 19.2%) для АСФ/СКО×100% и на 39.4% (в первой группе до 29.2%; во второй – до 15.4%) для АСФ/М×100%. ИЭМ повысился на 68.2% (в первой группе – до 32.8%; во второй – до 10.6%), КВ МЦ увеличился на 34.9% (в первой группе – 25.9%; во второй – 16.1%), а показатель МЦ снизился на 20.7% (в первой группе до 11.4%; во второй – до 7.5%) (табл. 3). После комплексного применения фракционной лазерной терапии и ФДТ наблюдалась наиболее высокая эффективность лечения по сравнению с монотерапией.

После лечения (независимо от метода терапии) во всех трех группах отмечалось достоверное улучшение показателей ЛДФ, однако после комплексного применения фракционной лазерной терапии и ФДТ (в третьей группе) динамика показателей была достоверно более значимой.

## Заключение

По данным ЛДФ, применение в терапии всех исследуемых методов оказывает положительное влияние на процессы МЦ, что, в свою очередь, обеспечивает усиление кровотока и активацию репаративных процессов, определяя восстановление всех структур эпидермиса и собственно дермы. Степень влияния на процессы гемодинамики на уровне МЦ определяется механизмами действия физических факторов. Наиболее значимые результаты наблюдаются после применения физиотерапевтического комплекса (лазер + ФДТ), что отражает высокую эффективность разработанного метода, в меньшей степени – после проведения фракционной лазерной терапии, после ФДТ отмечается незначительное улучшение по показателям МЦП.

## Литература

- Al-Himdani S. et al. Striae distensae: a comprehensive review and evidence-based evaluation of prophylaxis and treatment // British Journal of Dermatology. – 2014. – V. 170. – No. 3. – P. 527–547. DOI: 10.1111/bjd.12681.
- Cho S. et al. Clinical features and risk factors for striae distensae in Korean adolescents // The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2006. – V. 20. – P. 1108–1113. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01747.x.
- Hague A. et al. Therapeutic targets in the management of striae distensae: a systematic review // The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – V. 77. – P. 559–568.
- Ross N.A. et al. Striae distensae: preventative and therapeutic modalities to improve aesthetic appearance. Dermatologic Surgery. – 2017. – V. 43. – No. 5. – P. 635–648. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001079.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ В ДЕТСКОЙ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

В.Н. Агафонов<sup>1\*</sup>, А.П. Якушенкова<sup>1,2</sup>, И.Н. Пасечник<sup>1,2</sup>, Д.А. Тимашков<sup>1</sup>, А.Н. Бершина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING IN PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

V.N. Agafonov<sup>1\*</sup>, A.P. Yakushenkova<sup>1,2</sup>, I.N. Pasechnick<sup>1,2</sup>, D.A. Timashkov<sup>1</sup>, A.N. Bershina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: vadim-agafonov@mail.ru

### Аннотация

Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) и тошнота и рвота после выписки (ТРПВ) остаются одними из самых распространенных осложнений при лор-операциях у детей. ПОТР и ТРПВ могут существенно повлиять на сроки выписки из больницы, отсрочить возвращение к нормальной повседневной жизни и увеличить экономические затраты на проводимое лечение. Высокая распространенность ПОТР и ТРПВ сохраняется, несмотря на внедрение новых антиэметиков и более агрессивное их применение для профилактики ПОТР. Фармакологическое лечение ПОТР должно быть адаптировано к уровню риска пациента с использованием валидированных систем оценки риска ПОТР и ТРПВ, чтобы внедрять эффективные методы профилактики и лечения и минимизировать вероятность неблагоприятных побочных эффектов, обусловленных взаимодействием лекарственных средств в периоперационном периоде. В дополнение к использованию профилактических противорвотных препаратов для достижения более быстрого восстановления после операции важно осуществлять контроль послеоперационной боли с использованием мультимодальных методов обезболивания с минимизацией применения опиоидных анальгетиков.

**Ключевые слова:** послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), тошнота и рвота после выписки (ТРПВ), мультимодальная противорвотная терапия, антиэметики в педиатрии.

### Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) and post-discharge nausea and vomiting (PDNV) remain one of the most common complications in pediatric ENT surgery. PONV and PDNV may significantly affect the time of discharge from the hospital, postpone patients' return to normal daily activities at home and increase costs of treatment. PONV and PDNV high incidence is still actual despite of the development of new antiemetics and their more aggressive application for PONV prevention. PONV pharmacologic therapy should be adapted to patient's risks. For this, specialists have to use validated PONV and PDNV risk assessment systems and to implement effective preventive and curative techniques as well as to minimize risks of adverse side effects due to pharmacopreparation interactions in the perioperative period. In addition to prophylactic antiemetic drugs and preparations for better recovery after surgery, it is important to control postoperative pain with multimodal pain control techniques and to minimize use of opioid analgesics.

**Keywords:** Postoperative nausea and vomiting (PONV), post-discharge nausea and vomiting (PDNV), multimodal antiemetic therapy, antiemetic drugs in pediatrics.

*Ссылка для цитирования: Агафонов В.Н., Якушенкова А.П., Пасечник И.Н., Тимашков Д.А., Бершина А.Н. Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты в детской оториноларингологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 59–65.*

Состояние послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) описывается как тошнота и/или рвота, а также позывы к рвоте, возникающие в палате пробуждения отделения анестезиологии и реанимации или в течение первых 24–48 часов после операции. Тошнота и рвота после выписки (ТРПВ) относятся к симптомам, которые возникают после выписки из клиники в течение первых семи суток. ПОТР и ТРПВ являются не только неприятными осложнениями для ребенка и его родителей, но также могут привести к гиповолемии, электролитным нарушениям, кислотно-щелочному дисбалансу, легочной аспирации, пневмотораксу, гипоксии, разрыву пищевода, повышенному

внутричерепному давлению, расхождению швов, кровотечению, задержке возобновления перорального приема пищи и лекарств и, как следствие, длительному наблюдению в палате пробуждения и более длительному пребыванию в больнице в целом. Кроме того, состояние послеоперационной тошноты и рвоты вызывает усталость, беспокойство, может привести к непредвиденной или повторной госпитализации, а значит, и к увеличению экономических затрат на лечение. Угнетающие симптомы ПОТР/ТРПВ вызывают неудовлетворенность пациента результатами проведенного оперативного лечения. Профилактика ПОТР/ТРПВ экономически выгодна для ле-

чебно-профилактического учреждения, когда реализуется рациональная мультимодальная программа, в основе которой лежит стратификация риска развития ПОТР у детей [1–4].

В настоящее время опубликовано большое количество научных работ с описанием методов лечения ПОТР/ТРПВ за последние 50 лет, на протяжении которых в клиническую практику было внедрено множество новых антиэметиков, однако практикующие врачи до сих пор не смогли избавиться от этой распространенной послеоперационной проблемы [1, 4].

Опиоидные анальгетики, назначаемые в периоперационном периоде для лечения или профилактики боли, являются одним из основных факторов, способствующих развитию ПОТР и ТРПВ [2, 3]. Несмотря на более широкое использование комбинаций профилактических антиэметиков, анестетиков короткого действия, анальгетиков и миорелаксантов, а также мультимодальных схем периоперационного обезболивания, ПОТР по-прежнему встречается примерно в 30% случаев среди всех плановых лор-операций у детей, а при некоторых оперативных вмешательствах может достигать 75% [5]. По мере внедрения в клиническую практику новых противорвотных препаратов с лучшими профилями безопасности возникает необходимость в проведении клинических исследований для определения наиболее эффективных методов борьбы с ПОТР и ТРПВ при минимизации других побочных эффектов, вызываемых непредвиденными реакциями взаимодействия между лекарственными средствами [1–4].

У каждого четвертого ребенка, перенесшего амбулаторную операцию, перед выпиской отмечался эпизод ПОТР. Более того, сочетание ПОТР и боли присутствовало более чем у 50% этой группы больных. Отмечено, что довольно часто ПОТР встречается у больных, которые ожидали операции более длительное время (более 45 минут) [6].

Несмотря на немалое количество накопленных данных, оптимальный профилактический противорвотный режим для конкретных хирургических вмешательств до сих пор не определен, в том числе для лор-операций в педиатрии [1, 4]. В настоящей обзорной статье основное внимание будет уделено литературе по профилактике и лечению ПОТР/ТРПВ с использованием основанных на фактических данных мультимодальных схем противорвотной профилактики.

### Факторы риска развития ПОТР и ТРПВ

В педиатрии обычно применяется система оценки риска ПОТР по классификации L. Eberhart, включающей следующие факторы риска (табл. 1): возраст более трех лет, продолжительность операции более 30 минут (например, операция по устранению косоглазия), наличие в анамнезе больного или его близкого родственника ПОТР/ТРПВ. Риск развития ПОТР у детей после операции по поводу косоглазия с одним, двумя, тремя или четырьмя факторами риска составил 10, 30, 50 и 70% соответственно. В отсутствие или при наличии одного, двух, трех, четырех и пяти факторов риска риск ТРПВ составляет приблизительно 10, 20, 30, 50, 60 и 80% соответственно. Эта система оценки также была апробирована и у детей, перенесших другие операции, в том числе оториноларингологические хирургические вмешательства. Определение факторов риска развития ПОТР у детей позволяет уверенно подобрать оптимальную антиэметическую профилактику тем пациентам, которые больше всего в ней нуждаются. Дети, у которых в анамнезе есть фактор ПОТР, а также наличие в анамнезе ПОТР у их родителей или братьев/сестер, имеют более высокий риск развития ПОТР. Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией в анамнезе, могут способствовать увеличению риска развития ПОТР после операции [7, 8].

Факторы ПОТР у детей [по 7]

Категория факторов	Фактор риска
Связанные с пациентом	В анамнезе пациента наблюдалась ПОТР у родственников Возраст более трех лет: редко встречается у детей в возрасте до трех лет, увеличивается с возрастом старше трех лет и снова уменьшается с наступлением полового созревания
Связанные с операцией	Тип операции: хирургическая коррекция косоглазия, операции на небных миндалинах Продолжительность операции более 30 минут

Для профилактики ПОТР необходимо оценивать риск конкретного пациента во избежание побочных эффектов и ненужных затрат, связанных с назначением нескольких противорвотных препаратов, независимо от степени их безопасности [4, 7].

К факторам риска, связанным с анестезией, относятся использование опиоидных анальгетиков, летучих веществ, закиси азота и высоких доз неостигмина для устранения остаточной нейромышечной блокады [7, 8]. При общей анестезии ПОТР развивается намного чаще, чем при регионарной, что обусловлено большей потребностью в наркотических анальгетиках для контроля периоперационной боли как у взрослых, так и у детей [9]. Блокада периферических нервов, блокада ганглиев и инфильтрация раны местным анестетиком, как было показано, снижают вероятность возникновения ПОТР [10]. К предикторам, связанным с хирургическим вмешательством, относятся длительность вмешательства, отмечена прямая связь между продолжительностью анестезии и частотой возникновения ПОТР (увеличение с 2.8% среди пациентов с продолжительностью операции до 30 минут до 27.7% среди пациентов с продолжительностью операции 151–180 минут). Наблюдались значительные различия в частоте возникновения ПОТР в зависимости от типа операции. Так, у пациентов, перенесших лор- или стоматологическую операцию, частота встречаемости была самой высокой (14.3%); за ними следовали пациенты с ортопедической (7.6%) и пластической хирургией (7.4%); у пациентов отделений урологической, гинекологической, нейрохирургической или общей хирургии частота ПОТР соответствовала общему среднему показателю (4–5.2%). У пациентов, перенесших офтальмологические операции и блокаду периферического нерва по поводу хронического болевого синдрома, частота ПОТР была самой низкой (2.7 и 0.6% соответственно) [11]. Наркотические анальгетики дают ряд периоперационных побочных эффектов, одним из которых является ПОТР, что может препятствовать запланированной выписке из больницы и отдалять период возвращения к нормальной повседневной жизни после операции [1, 4]. В ретроспективном наблюдательном исследовании J. Nozumi и соавт. обнаружили прямую взаимосвязь между дозой ремифентанила, вводимой во время операции, и повышенным риском развития ПОТР [12]. У всех пациентов с умеренным и высоким риском развития ПОТР следует применять методы, направленные на сведение к минимуму потребления наркотических анальгетиков. Использование методов опиоидного обезболивания длительного действия не только продлевает продолжительность обезболивания, но и может способствовать увеличению продолжительности ПОТР [13].

Использование пропофола для анестезии (или седации) снижает возникновение ПОТР в 3.5 раза у взрослых и в 5.7 раза у детей [14]. Кетамин оказывает опиоид-сберегающее действие в более низких субанестетических дозировках, однако его психосоматические эффекты при высоких дозировках во время диссоциативной анестезии (или седации) усиливаются, что приводит к возникновению сильного возбуждения, при котором необходимо экстренное вмешательство, и к ПОТР [15]. Психологические факторы, такие как ощущение острой тревоги (то есть страха и беспокойство, связанные с переживанием тревоги), обуславливают дополнительные баллы к риску ПОТР, поэтому при появлении выраженной тревоги необходимо продумать варианты возможной профилактики [16]. Этническая принадлежность и генетические полиморфизмы могут также учитываться для повышения предсказуемости ПОТР, что способствует как профилактике, так и лечению данной патологии. Например, ген *CYP2D6* обуславливает более высокую частоту развития ПОТР, особенно в первые 24 часа после операции. ABCB1 (P-гликопротеин) может снижать риск развития ПОТР благодаря его воздействию на эффективность антагонистов серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов при противорвотной профилактике. Что касается этнической принадлежности, то известно, что ПОТР у неафриканцев выше, чем у африканцев, хотя все они подвергаются одним и тем же хирургическим вмешательствам с использованием схожих обезболивающих препаратов [17].

### Периоперационные противорвотные препараты, используемые для лечения или профилактики ПОТР/ТРПВ

Противорвотные средства вызывают опасные побочные эффекты, варьирующиеся от легкой головной боли до тяжелой аритмии из-за удлинения интервала QTc, поэтому для снижения чрезмерного их применения необходимо рассчитать риск развития ПОТР и ТРПВ у каждого пациента. Немаловажно отметить увеличение расходов, связанное с широким назначением дорогостоящих противорвотных препаратов, а также проблему неблагоприятных лекарственных взаимодействий, обусловленных рутинным применением профилактических противорвотных средств (например, экстрапирамидные эффекты, седативный эффект, аритмии, ортостатическая гипотензия). Побочные эффекты, связанные с приемом профилактических противорвотных препаратов (например, беспокойство, сухость во рту, сонливость, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия и усталость), также могут способствовать увеличению продолжительности пребывания в лор-отделении и отсрочить возврат пациента к повседневной деятельности [18].

Доступные в настоящее время противорвотные препараты для лечения и профилактики ПОТР и ТРПВ делятся на следующие классы (табл. 2): антагонисты серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, антагонисты тахикининовых рецепторов, кортикостероиды, производные бутирофенона, замещенные бензамиды, производные фенотиазина, антигистаминные препараты и антихолинэргические средства [1, 4, 18].

#### Антагонисты серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов

Антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов рекомендуются в качестве первой линии для лечения острой тошноты и рвоты у детей [1, 4].

Ондансетрон внутривенно вводят ближе к концу операции. Многочисленные исследования показали, что ондансетрон в дозе 0.1 мг/кг (максимально до 4 мг) внутривенно эффективен для предотвращения и лечения ПОТР у детей для достижения скорейшего выздоровления, что способствует повышению уровня удовлетворенности пациентов и их законных представителей

после амбулаторной лапароскопии, лапароскопической хирургии, нейрохирургии и лор-хирургии [19]. Предложено назначать гранисетрон как более селективный по сравнению с ондансетроном антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов для достижения длительного противорвотного действия в качестве профилактики, а также показано, что гранисетрон эффективен отдельно или в комбинации для лечения ПОТР [20]. Рамосетрон обладает более высоким сродством к рецептору 5-HT<sub>3</sub> и более длительным противорвотным действием, чем у уже устаревших антагонистов рецептора 5-HT<sub>3</sub> (например, гранисетрон и ондансетрон), благодаря чему достигается аналогичный профилактическому или больший противорвотный эффект, что, в свою очередь, обеспечивает лучшую профилактическую и противорвотную защиту у пациентов со средним и высоким риском ПОТР [21]. Палонсетрон является антагонистом 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов второго поколения с предполагаемой более высокой эффективностью и более длительной продолжительностью действия при противорвотной профилактике. Было установлено, что палонсетрон более эффективен, чем ондансетрон или рамосетрон, для противорвотной профилактики у пациентов, перенесших лапароскопическую операцию [22].

О. Коуинс и соавт. [23] обнаружили, что ондансетрон в дозе 8 мг снижает обезболивающий эффект ацетаминофена 1 г в течение раннего послеоперационного периода, что необходимо учитывать при планировании обезболивающего режима после операций у детей (табл. 2).

#### Глюкокортикоиды

Было показано, что дексаметазон, агонист глюкокортикоидных рецепторов, является эффективным противорвотным средством при введении в дозе 0.15 мг/кг внутривенно у детей [1, 4]. Сообщалось о противорвотной эффективности дексаметазона отдельно или в комбинации у пациентов, перенесших абдоминальные лапароскопические вмешательства, операции на толстой и тонкой кишке, нейрохирургические операции, эндоскопическую аденоидэктомию [24]. P.M. Singh и соавт. [25] пришли к выводу, что дексаметазон обладает равной противорвотной эффективностью, как и антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, в течение 24 часов после операции.

#### Антагонисты нейрокининовых NK1-рецепторов

Антагонисты NK1-рецепторов с длительным периодом полувыведения эффективны для профилактики и лечения ПОТР как у взрослых, так и у детей [1, 4]. Сравнение антагонистов NK1-рецепторов (апрепитант, фосапрепитант) и ондансетрона внутривенно 4 мг в условиях общей анестезии у пациентов с умеренным или высоким риском развития ПОТР показало значительное снижение частоты рвоты в течение первых 48 часов после операции. Применение антагонистов NK1-рецепторов отдельно или в комбинации ассоциировалось с низкой общей частотой ПОТР у пациентов, перенесших лапароскопические и нейрохирургические операции, операции на щитовидной железе, а также у педиатрических больных, перенесших плановые операции [26]. Из-за высокой стоимости антагонистов NK1-рецепторов их рекомендуется применять только у пациентов с высоким риском развития ПОТР/ТРПВ и у тех, у кого могут возникнуть серьезные неблагоприятные эффекты из-за ПОТР, а также у пациентов с риском побочных эффектов от менее дорогостоящих противорвотных препаратов [1, 4].

#### Производные бутирофенона

Дроперидол, который воздействует на допаминовые D2-рецепторы мезолимбической и мезокортикальной систем, является высокоэффективным с точки зрения затрат противорвотным

Профилактические дозы и время введения противорвотных препаратов у детей

Группа лекарств	Препарат	Доза	Время введения
Антагонисты серотониновых 5-НТ <sub>3</sub> -рецепторов	Ондансетрон Гранисетрон Рамосетрон Палонсетрон	0.1 мг/кг в/в 40 мкг/кг в/в кап. 6 мкг/кг в/в 0.02 мг/кг в/в	В конце операции
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	0.15 мг/кг в/в	После начала анестезии
Производные бутирофенона	Дроперидол	100–150 мкг/кг в/в	После начала анестезии
Антагонисты NK1-рецепторов	Апрепитант Фосапрепитант	От 3 мг/кг до 125 мг в первый день и от 2 мг/кг до 80 мг во второй и третий дни <i>per os</i> от 4–5 мг/кг до 150 мг в/в кап.	За 1–2 часа до анестезии После начала анестезии
Антихолинергические средства	Скополамин	Пластырь на кожу 0.15–0.3 мг каждые 24 ч	Вечером перед операцией и в периоперационном периоде
Антагонисты дофаминовых рецепторов	Метоклопрамид	0.1–0.15 мг/кг в/в	За 15–30 минут до окончания операции

средством, независимо от риска экстрапирамидных побочных эффектов и потенциального увеличения электрокардиографического интервала QT [1, 4]. Многочисленные контролируемые рандомизированные клинические исследования подтвердили, что дроперидол столь же безопасен и эффективен, как и более дорогостоящие антагонисты рецепторов 5-НТ<sub>3</sub> и NK1. Степень удлинения интервала QT, коррелирующая с противорвотными дозами лекарства, имеет минимальное клиническое значение или вообще не имеет его. Риск возникновения удлинения интервала QTc был фактически снижен при введении комбинации дроперидола и антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов [4]. Клинические исследования показали, что комбинация дексаметазона, ондансетрона и дроперидола обладает высокой эффективностью в профилактике ПОТР при различных хирургических вмешательствах у детей, при амбулаторной хирургии и оториноларингологических вмешательствах [27].

#### Антагонисты дофаминовых рецепторов и прокинетики препараты

Метоклопрамид является одним из наиболее часто используемых противорвотных средств при ПОТР, когда профилактика антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>, дексаметазоном и/или дроперидолом оказалась безуспешна [1, 4]. Сообщалось, что у детей, перенесших тонзиллотомию под общей анестезией, применение метоклопрамида в дозе 0.15 мг/кг внутривенно было эффективным и безопасным для профилактики ранней ПОТР [28].

#### Антихолинергические средства

Скополамин – м-холинолитик, который может быть таким же эффективным, как дроперидол или ондансетрон, для снижения вероятности развития ПОТР в послеоперационном периоде. Скополамин не рекомендуется применять у детей младше 12 лет, с 12 до 17 лет рекомендуется дозировка 0.15–0.3 мг. Тем не менее существуют опасения по поводу его регулярного применения для противорвотной профилактики из-за его медленного начала действия и побочных эффектов (например, сухости во рту, сонливости и нарушения зрения). Несмотря на это, скополамин остается подходящей и экономически эффективной заменой ондансетрону при профилактике или лечении пациентов с рвотой, вызванной укачиванием (например, морская болезнь), и у пациентов с высоким риском развития рвоты, перенесших серьезную операцию [4, 29].

J.V. Pergolizzi Jr. и соавт. [30] пришли к выводу, что трансдермальное применение скополамина (TDS) способствует значительному снижению ПОТР/ТРПВ у многих хирургических пациентов после различных операций, и рекомендуют этот

метод в качестве профилактического противорвотного средства первой или второй линии. Но TDS также ассоциировался с более высокой частотой нарушения зрения через 24–48 часов после операции.

#### Препараты с опиоид-сберегающим эффектом и противорвотным действием

Сообщалось, что препараты-нейромодуляторы, такие как трициклические антидепрессанты, габапентин, оланзапин, миртазапин, бензодиазепины, клонидин и каннабиноиды, эффективны в предотвращении тошноты и рвоты из-за их опиоид-сберегающего эффекта. Большинство из вышеперечисленных групп лекарственных препаратов не рекомендуются к применению у детей до 18 лет на территории РФ [31]. N. Kizilcik и соавт. обнаружили, что комбинация дексаметазона и дименгидрината была эффективна для профилактики ПОТР. Применение дименгидрината ограничено из-за его побочных эффектов (например, головокружение, седативный эффект и сухость во рту, горле, носу) [32]. Сообщалось, что мидазолам, бензодиазепин короткого действия, снижает частоту развития ПОТР и оказывает анксиолитическое действие у пациентов, перенесших различные оперативные вмешательства [33]. Было показано, что периоперационное внутривенное введение лидокаина у детей (1.5 мг/кг в течение первых пяти минут и далее 2 мг/кг в час) способствует снижению риска возникновения ПОТР, величины показателей боли, количества периоперационного потребления опиоидов и в целом продолжительности пребывания в больнице, а также ускорению восстановления функции кишечника [34]. Клонидин является агонистом α<sub>2</sub>-адренорецепторов и центральных имидазолиновых рецепторов, который применяется в качестве вспомогательного средства для лечения боли и ПОТР при широком спектре хирургических вмешательств, в том числе у детей [1, 3]. Было показано, что применение клонидина снижает интенсивность боли, соответственно и необходимость назначения морфина, риск возникновения ПОТР, послеоперационной дрожи и улучшает гемодинамику [35].

Поддержание адекватной гидратации рациональной периоперационной инфузионной терапией является эффективной методикой снижения исходного риска развития ПОТР/ТРПВ [36]. Было показано, что прием богатых углеводами прозрачных жидкостей за два часа до плановой операции [37] и максимально ранний прием жидкости через рот в послеоперационном периоде [38] обеспечивали снижение частоты развития ПОТР.

Имбирь обыкновенный, корневище которого содержит гингерол и шогаол, повышающие перистальтику ЖКТ вследствие

антихолинергического и антисеротонинергического действия, способствует снижению риска развития ПОТР у пациентов, перенесших холецистэктомию, нефрэктомия, гинекологические операции, амбулаторные операции, операции по удалению катаракты и тиреоидэктомии [39]. Было продемонстрировано, что использование, помимо стандартной схемы противорвотного лечения у взрослых и детей, спиртовых салфеток под нос, содержащих изопропиловый спирт [40], ароматерапии с эфирными маслами мяты перечной, имбиря, лаванды, смеси апельсина и мяты перечной также помогает снизить вероятность развития ПОТР/ТРПВ [41].

### Нефармакологические методы лечения ПОТР и ТРПВ

В педиатрической практике для контроля симптомов ПОТР/ТРПВ в послеоперационном периоде по отдельности или в комбинации используется широкий спектр нефармакологических методов, включая воздействие на акупунктурную точку Нэй-Гуань Р6, иглорефлексотерапию, электроакупунктуру, лазерную акупунктуру и чрескожную электрическую стимуляцию нервов (TENS). TENS в сочетании с браслетом, нажимающим на акупунктурную точку Р6, была эффективна для профилактики ПОТР после плановых операций. Дополнительное использование акупунктурного аппарата Pressure Right для точечного массажа улучшало противорвотный профилактический эффект при сочетании с обычно используемыми препаратами (например, ондансетроном, дроперидолом и дексаметазоном) после лапароскопической операции, тонзиллэктомии и/или аденоидэктомии, грыжесечения, обрезания крайней плоти, орхидопексии, химиотерапии и при коррекции косоглазия [2, 4, 42].

Показано, что музыкальная терапия уменьшает беспокойство пациентов, снижает боль и вероятность возникновения рвоты, продолжительность пребывания в больнице после таких хирургических операций, как грыжесечение, обрезание крайней плоти, хирургическая коррекция косоглазия, аденонозиллотомия [42, 43]. Отмечено, что другие альтернативные методы лечения, например массаж стоп, снижают интенсивность боли и риск возникновения тошноты у пациентов, перенесших лапароскопические операции [4, 44]. Другой важной терапевтической целью профилактики ПОТР является предотвращение периоперационной десатурации, поддержание сатурации смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ) > 70% и недопущение эпизодов снижения церебральной оксигенации [45]. Нефармакологические альтернативные методы лечения могут оказывать дополнительное воздействие при назначении стандартных противорвотных препаратов без усиления побочных эффектов или неблагоприятного лекарственного взаимодействия [4].

### Стратегия предотвращения ПОТР и ТРПВ с помощью комбинированной профилактики

Стратегия ведения каждого пациента должна основываться на оценке уровня риска развития ПОТР и ТРПВ, его состояния после ранее перенесенной операции, личных предпочтениях пациента или его представителей, а также экономической эффективности. Во время предоперационного обследования пациенты должны быть проинформированы о потенциальных последствиях ПОТР и ТРПВ. Помимо использования комбинации противорвотных препаратов с различными механизмами действия у пациентов с исходно высоким риском ПОТР и ТРПВ для его минимизации необходим комбинированный (мультикомпонентный) подход к лечению боли с использованием двух и более компонентов [4, 7, 18, 31]. На сегодняшний день не доказано преимущество в эффективности одной конкрет-

ной противорвотной терапии, особенно в случае конкретного профиля пациента или операции. Следовательно, пациентам из группы риска нужно рекомендовать комбинацию противорвотных препаратов, которые воздействуют на разные группы рецепторов. Увеличение количества вводимых противорвотных средств с одного до трех повышает эффективность профилактики ПОТР и ТРПВ у пациентов с более высоким риском [1, 4, 18, 31]. Внедрение рекомендаций по ПОТР и ТРПВ и оценка риска ПОТР и ТРПВ с использованием балльной системы способствовали снижению частоты ПОТР и ТРПВ у детей, перенесших лор-операции [21].

Предложена стандартизированная профилактика ПОТР у детей, основанная на шкале Eberhart (оценка риска от 0 до 4): ондансетрон (оценка риска по шкале Eberhart – 2), дополнительный дексаметазон (оценка риска по шкале Eberhart – 3) и дополнительный дроперидол (оценка риска по шкале Eberhart – 4). Исследователи данной схемы профилактики добились низких показателей ПОТР у 90% своих пациентов и снижения возникновения ТРПВ в первый день после операции. После выписки пациентов из больницы гораздо более распространенной проблемой оказалась боль [7, 8, 18, 31]. Сообщалось, что тройная комбинация скополамина, ондансетрона и дексаметазона была эффективным методом профилактики ПОТР у пациентов со средним и высоким риском при плановых операциях [29]. Комбинация дексаметазона и антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов обладает превосходной эффективностью и рекомендуется в качестве наилучшего выбора для рутинной профилактики ПОТР у детей [25].

Рекомендовано несколько эффективных методов для снижения исходного риска развития ПОТР и ТРПВ (табл. 3): 1) рутинное применение местной анестезии и регионарной анестезии (например, местная инфильтрация и/или блокада периферических нервов); 2) индукция пропофолом и поддерживающая инфузия пропофола во время общей анестезии; 3) минимизация периоперационных опиоидных анальгетиков; 4) минимизация концентрации летучих анестетиков; 5) минимизация применения закиси азота и реверсирующих лекарственных средств (наллоксон, флумазенил, неостигмин, галантамин, сугаммадекс); 6) обеспечение адекватной периоперационной гидратации [4, 18, 28, 31].

Поскольку у большинства пациентов, перенесших лор-операцию, есть два или три фактора риска, следует ожидать, что 30–50% этих пациентов будут страдать от ПОТР или ТРПВ, если им не провести профилактическое лечение. Таким образом, становится ясно, что противорвотная терапия – одна из наиболее важных составляющих периоперационного ведения детей [5, 21]. Также для пациентов с высоким риском развития ТРПВ все более широко используют доступные устройства для точечного массажа (например, Relief Band, Pressure Right) [2, 4].

### Комбинированные методы лечения при установленном диагнозе ПОТР

При возникновении ПОТР у пациентов, которые либо не получали адекватной профилактики, либо она была неэффективной, требуется быстрое применение противорвотных средств. Если ПОТР возникает в ближайшем послеоперационном периоде (в течение шести часов после операции), несмотря на противорвотную профилактику, следует назначить противорвотные средства, относящиеся к фармакологическому классу, отличному от профилактической схемы. Однако если ПОТР возникает через шесть часов после операции, то рекомендуется провести повторное лечение по той же профилактической схеме. Если профилактика не была проведена,

то рекомендуется назначить низкие дозы антагониста 5-НТ<sub>3</sub>. Альтернативные методы лечения активной ПОТР включают внутривенное введение метоклопрамида, дроперидола, глансетрона, палонсетрона или трописетрона. Если использовать алгоритмы по выявлению пациентов с высоким риском и по назначению комбинированных методов лечения, то можно значительно снизить частоту возникновения ПОТР и ТРПВ. Для лечения установленного состояния ПОТР до выписки следует рассмотреть мультимодальную стратегию, поскольку частота рецидивов ПОТР в течение последующих 24 часов составляет 35–50%. Установлено, что комбинация низких доз ондансетрона с дексаметазоном и дроперидолом способствует лучшему эффекту, чем монотерапия данными препаратами. Такой подход доказал свою эффективность как для профилактики, так и для лечения ПОТР и ТРПВ [1, 4, 18, 28, 31].

### Выводы

1. Противорвотные препараты в настоящее время обычно назначают как в начале, так и в конце операции пациентам, у которых предположительно есть средний или высокий риск развития ПОТР или ТРПВ. Следует тщательно соблюдать утвержденные рекомендации по профилактике ПОТР или ТРПВ, проводить обследование пациента перед выпиской, чтобы гарантированно обеспечить пациенту соответствующую профилактику ПОТР или ТРПВ в периоперационном периоде.

2. Неопиоидные анальгетики (ибупрофен, ацетаминофен, метамизол натрия) должны быть частью мультимодального периоперационного режима обезболивания, поскольку боль после операции и ПОТР более эффективно контролируются благодаря применению комбинированной схемы с использованием неопиоидных анальгетиков и противорвотных средств, с обязательным учетом их взаимодействия между собой.

3. Адекватная периоперационная гидратация также является эффективной методикой снижения исходного риска развития ПОТР.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Теренин М.А. и др. Обзор 4-й редакции руководства по ведению послеоперационной тошноты и рвоты // Военная медицина. – 2022. – № 1 (62). – С. 88–107. [Terenin M.A. et al. Review of the 4th edition of the guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting // Military medicine. – 2022. – No. 1 (62). – P. 88–107. In Russian]. DOI: 10.51922/2074-5044.2022.1.88.
2. Mehrotra S. Postoperative anaesthetic concerns in children: postoperative pain, emergence delirium and postoperative nausea and vomiting // Indian J Anaesth. – 2019. – V. 63. – No. 9. – P. 763. DOI: 10.4103/ija. IJA\_391\_19.
3. Frelich M. et al. Postdischarge nausea and vomiting (PDNV) in children: a review and observational study // Biomed Papers. – 2023. – V. 167. – No. 2. – P. 109–115. DOI: 10.5507/bp.2023.020.
4. Elvir-Lazo O.L. et al. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review // F1000Res. – 2020. – V. 9. – F1000 Faculty Rev-983. DOI: 10.12688/f1000research.21832.1.
5. Толасов К.Р. и др. Причины и профилактика послеоперационной тошноты и рвоты после аденотонзиллотомий у детей в условиях общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61. – № 1. – С. 15–18.

- [Tolasov K.R. et al. Causes and prevention of postoperative nausea and vomiting after adenotonsillectomy in children in the general anesthesia // Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. – 2016. – V. 61. – No. 1. – P. 15–18. In Russian]. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-1-15-18.
6. López J.L.T. et al. Perioperative factors that contribute to postoperative pain and/or nausea and vomiting in ambulatory laparoscopic surgery // Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition). – 2019. – V. 66. – No. 4. – P. 189–198. DOI: 10.1016/j.redare.2018.11.012.
  7. Eberhart L.H.J. et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients // Anesth Analg. – 2004. – V. 99. – No. 6. – P. 1630–1637. DOI: 10.1213/01.ANE.0000135639.57715.6C.
  8. Bourdaud N. et al. Development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients: the VPOP score // Pediatr Anesth. – 2014. – V. 24. – No. 9. – P. 945–952. DOI: 10.1111/pan.12428.
  9. Semiz A. et al. Prediction of intraoperative nausea and vomiting in caesarean delivery under regional anaesthesia // J Int Med Res. – 2017. – V. 45. – No. 1. – P. 332–339. DOI: 10.1177/0300060516680547.
  10. Warring S.K. et al. Postoperative nausea and vomiting: a pragmatic program // The ERAS® Society Handbook for Obstetrics & Gynecology. – Academic Press. – 2022. – P. 121–132. DOI: 10.1016/B978-0-323-91208-2.00021-4.
  11. Sinclair D.R. et al. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? // Surv Anesth. – 2000. – V. 44. – No. 1. – P. 3–4. DOI: 10.1097/00000542-199907000-00018.
  12. Hozumi J. et al. Dose of intraoperative remifentanyl administration is independently associated with increase in the risk of postoperative nausea and vomiting in elective mastectomy under general anesthesia // J Clin Anesth. – 2016. – V. 34. – P. 227–231. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.04.018.
  13. Dereu D. et al. The impact of a transversus abdominis plane block including clonidine versus intrathecal morphine on nausea and vomiting after caesarean section: a randomized controlled trial // Obst Anesth Dig. – 2020. – V. 40. – No. 2. – P. 108–109. DOI: 10.1097/01.aoa.0000661520.20570.53.
  14. Sneyd J.R. et al. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents // Eur J Anaesth. – 1998. – V. 15. – No. 4. – P. 433–445. DOI: 10.1046/j.1365-2346.1998.00319.x.
  15. Vadivelu N. et al. Role of ketamine for analgesia in adults and children // J Anaesth Clin Pharmacol. – 2016. – V. 32. – No. 3. – P. 298. DOI: 10.4103/0970-9185.168149.
  16. Laufenberg-Feldmann R. et al. Is 'anxiety sensitivity' predictive of postoperative nausea and vomiting?: a prospective observational study // Eur J Anaesthesiol. – 2019. – V. 36. – No. 5. – P. 369–374. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000979.
  17. Lopez-Morales P. et al. Genetic factors associated with postoperative nausea and vomiting: a systematic review // J Gastroint Surg. – 2018. – V. 22. – P. 1645–1651. DOI: 10.1007/s11605-018-3788-8.
  18. Wiesmann T. et al. Postoperative nausea and vomiting—a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy

- and clinical management strategies // *Exp Opin Pharmacother.* – 2015. – V. 16. – No. 7. – P. 1069–1077. DOI: 10.1517/14656566.2015.1033398.
19. Jin Z. et al. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV): a review of current recommendations and emerging therapies // *Ther Clin Risk Manag.* – 2020. – P. 1305–1317. DOI: 10.2147/TCRM.S256234.
  20. Ngo A.L. et al. Extended release granisetron: review of pharmacologic considerations and clinical role in the perioperative setting // *Saudi J Anaesth.* – 2019. – V. 13. – No. 3. – P. 231. DOI: 10.4103/sja.SJA\_817\_18.
  21. Demidovich T. et al. Aggressive prophylactic treatments for postoperative nausea and vomiting improve outcomes in pediatric adenotonsillectomy procedure // *J Pediatr Pharm Ther.* – 2020. – V. 25. – No. 4. – P. 303–308. DOI: 10.5863/1551-6776-25.4.303.
  22. Kim H.J. et al. Comparison of the effectiveness of palonosetron and ramosetron in preventing postoperative nausea and vomiting: updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *J Pers Med.* – 2022. – V. 13. – No. 1. – P. 82. DOI: 10.3390/jpm13010082.
  23. Koyuncu O. et al. The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: a randomized double blinded placebo-controlled trial // *J Clin Anesth.* – 2017. – V. 40. – P. 78–83. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.03.049.
  24. Liu J. et al. Dexamethasone or combined with others for postoperative nausea and vomiting in children: a systematic review // *Asian J Surg.* – 2020. – V. 43. – No. 9. – P. 873–879. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.11.012.
  25. Singh P.M. et al. Perioperative antiemetic efficacy of dexamethasone versus 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2018. – V. 74. – P. 1201–1214. DOI: 10.1007/s00228-018-2495-4.
  26. Meyer T.A. et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting // *Pharmacotherapy.* – 2023. – V. 43. – No. 9. – P. 922–934. DOI: 10.1002/phar.2814.
  27. Cisewski D. et al. Emergency medicine updates: droperidol // *Am J Emerg Med.* – 2022. – V. 53. – P. 180–184. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.01.011.
  28. Urits I. et al. Postoperative nausea and vomiting in paediatric anaesthesia // *Turk J Anaesthesiol Reanim.* – 2020. – V. 48. – No. 2. – P. 88. DOI: 10.5152/TJAR.2019.67503.
  29. Kassel L. et al. Scopolamine use in the perioperative patient: a systematic review // *AORN J.* – 2018. – V. 108. – No. 3. – P. 287–295. DOI: 10.1002/aorn.12336.
  30. Pergolizzi Jr J.V. et al. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting // *J Clin Anesth.* – 2012. – V. 24. – No. 4. – P. 334–345. DOI: 10.1016/j.jclinane.2011.07.019.
  31. Cangemi D.J. et al. Practical perspectives in the treatment of nausea and vomiting // *J Clin Gastroenterol.* – 2019. – V. 53. – No. 3. – P. 170–178. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001164.
  32. Kizilcik N. et al. Comparison of dexamethasone-dimenhydrinate and dexamethasone-ondansetron in prevention of nausea and vomiting in postoperative patients // *Aesth Plast Surg.* – 2017. – V. 41. – P. 204–210. DOI: 10.1007/s00266-016-0772-0.
  33. Grant M.C. et al. The effect of intravenous midazolam on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis // *Anesth Analg.* – 2016. – V. 122. – No. 3. – P. 656–663. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000941.
  34. Echevarría G.C. et al. Intra-operative lidocaine in the prevention of vomiting after elective tonsillectomy in children // *Eur J Anaesth.* – 2018. – V. 35. – No. 5. – P. 343–348. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000807.
  35. Yang Y. et al. Clonidine versus other adjuncts added to local anesthetics for pediatric neuraxial blocks: a systematic review and meta-analysis // *J Pain Res.* – 2018. – P. 1027–1036. DOI: 10.2147/JPR.S158264.
  36. Puri S. et al. Supplemental intraoperative crystalloids for pediatric postoperative nausea and vomiting – a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Anesth.* – 2023. – V. 33. – No. 1. – P. 38–45. DOI: 10.1111/pan.14566.
  37. Balabolu M. et al. Effect of preoperative carbohydrate drink and postoperative chewing gum on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing day care laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial // *World J Surg.* – 2023. – P. 1–10. DOI: 10.1007/s00268-023-07145-8.
  38. Раевская М.Б. и др. Раннее пероральное питание как компонент программы ускоренного восстановления после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода. Проспективное рандомизированное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* – 2021. – № 2. – С. 103–114. [Raevskaya M.B. et al. Early oral feeding after subtotal esophagectomy with immediate esophageal reconstruction as a component of ERAS protocol. A prospective randomized study // *Annals of Critical Care.* – 2021. – No. 2. – P. 103–114. In Russian]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-2-103-114.
  39. Zhao C. et al. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) preparations for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a Bayesian network meta-analysis // *J Ethnopharmacol.* – 2023. – P. 116791. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116791.
  40. Erdogan-Ongel E. et al. Inhalation of isopropyl alcohol for the management of nausea and vomiting: a systematic review // *J Palliat. Med.* – 2023. – V. 26. – No. 1. – P. 94–100. DOI: 10.1089/jpm.2022.0332.
  41. Asay K. et al. The use of aromatherapy in postoperative nausea and vomiting: a systematic review // *J Perianesth Nurs.* – 2019. – V. 34. – No. 3. – P. 502–516. DOI: 10.1016/j.jopan.2018.08.006.
  42. Stoicea N. et al. Alternative therapies for the prevention of postoperative nausea and vomiting // *Front Med.* – 2015. – V. 2. – P. 87. DOI: 10.3389/fmed.2015.00087.
  43. Mahmoud M. et al. Anesthesia and sedation outside the operating room // *Gregory's Pediatr Anesth.* – 2020. – P. 1012–1040. DOI: 10.1002/9781119371533.ch41.
  44. Cheng Y. et al. The Efficacy of foot massage for pain relief of laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis study // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2023. – V. 33. – No. 3. – P. 286–290. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001169.
  45. Li G. et al. Muscular tissue oxygen saturation during robotic hysterectomy and postoperative nausea and vomiting: exploring the potential therapeutic thresholds // *J Clin Monitor Comput.* – 2019. – V. 33. – P. 597–604. DOI: 10.1007/s10877-018-0193-5.

## СИНДРОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛГИИ

М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова\*

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва

## FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN SYNDROME

M.Yu. Maksimova, V.Yu. Sazonova\*

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

\* E-mail: slymsu@gmail.com

### Аннотация

Около 40–60% взрослых пациентов с жалобами на боль в животе страдают функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В настоящее время функциональные желудочно-кишечные расстройства связывают с нарушениями взаимодействия между кишечником и мозгом. Абдоминальный болевой синдром может быть одним из ведущих проявлений синдрома раздраженного кишечника, синдрома функциональной диспепсии и абдоминальной мигрени. Исключение органических заболеваний желудочно-кишечного тракта является неотъемлемым условием диагностики функциональных расстройств. Основные принципы лечения синдрома функциональной абдоминальной боли должны быть направлены на коррекцию психологических расстройств, участвующих в формировании ощущения боли.

**Ключевые слова:** синдром функциональной абдоминальной боли, нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом.

### Abstract

About 40–60% of adult patients with abdominal pain suffer of functional gastrointestinal tract (GIT) disorders. Currently, gastrointestinal functional disorders are associated with disturbances in the GIT-brain interaction. The abdominal pain syndrome can be one of the leading signs of irritable bowel syndrome, functional dyspepsia syndrome and abdominal migraine. To exclude GIT organic problems is an essential step in diagnosing functional disorders. Basic principles in treating the functional abdominal pain syndrome should be directed to correcting psychological disorders involved in the formation of pain sensation.

**Keywords:** functional abdominal pain syndrome, disturbances, gastrointestinal tract – brain interaction.

*Ссылка для цитирования: Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Синдром функциональной абдоминалгии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 66–68.*

### Введение

Болезненные ощущения в области живота, не связанные с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов малого таза и возникающие на фоне тревожного, тревожно-депрессивного и иных аффективных состояний, беспокоят пациентов несравненно больше, чем другие альгологические состояния. Актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена диагностическими и финансовыми вопросами: пациенты вынуждены проходить многочисленные клинические и параклинические обследования, совершать длительный «марафон» в поисках среди специалистов «своего» врача для постановки верного диагноза и назначения лечения.

Проведенные исследования показали, что в течение последних десятилетий значительно увеличилось число пациентов с функциональными хроническими болевыми синдромами, большую роль в происхождении которых играют психогенные факторы. Среди пациентов, обследованных в связи с подозрением на органическое заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), велика доля лиц, страдающих функциональными расстройствами. В настоящее время функциональные расстройства ЖКТ связывают с нарушениями взаимодействия между кишечником и мозгом [1].

В соответствии с Римскими критериями III пересмотра и обновленными Римскими критериями IV пересмотра под синдромом функциональной абдоминальной боли (СФАБ) понимают состояние, при котором постоянная или часто рецидивирующая боль в животе отмечается с частотой четыре раза в месяц и длится не менее трех месяцев (общая продолжительность жалоб на неприятные ощущения – не менее шести месяцев). Нередко у пациентов

с СФАБ обнаруживают снижение физической активности и качества жизни вследствие депрессивных расстройств, степень которых при СФАБ может варьировать от легкой до тяжелой. СФАБ имеет большое социальное значение вследствие снижения трудоспособности населения, что зачастую является причиной ее временной утраты [2, 3].

Хроническая тазовая боль может встречаться не только как самостоятельная нозологическая форма, но и как клиническое проявление СФАБ, так как локализуется не только в области таза, но и в области ниже пупка [4, 5].

### Эпидемиология

Около 40–60% взрослых пациентов с жалобами на боль в животе страдают функциональными заболеваниями ЖКТ. Распространенность СФАБ среди населения трудоспособного возраста составляет от 0.5 до 2%. Распределение по полу пациентов с СФАБ, по данным одних авторов, примерно одинаковое, по данным других – отмечается преобладание женщин молодого и среднего возраста [6, 7].

### Патогенез

С одной стороны, среди основных причин возникновения СФАБ обсуждается связь эмоциональных нарушений, вегетативных и гуморальных реакций с расстройствами желудочно-кишечной регуляции [8], с другой – микробиота кишечника и иммунное состояние слизистой оболочки ЖКТ могут оказывать влияние на нейронные связи головного мозга и приводить к хроническому течению патологического процесса. Направленность патологических реакций на всех уровнях восприятия и проведения ноцицептивных сигналов

Типичные признаки функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Синдром функциональной диспепсии	Синдром раздраженного кишечника	Абдоминальная мигрень	Синдром функциональной абдоминальной боли
Боль в животе, возникающая не менее четырех раз в месяц. Диспепсия. Чувство быстрого насыщения. Боль в эпигастральной области не исчезает после дефекации. При обследовании пациента не выявляются органические заболевания ЖКТ	Боль в животе, возникающая один раз в неделю на протяжении трех месяцев и более. Боль сочетается с расстройствами стула	По меньшей мере пять приступов абдоминальной боли продолжительностью от двух до 72 ч без лечения. Боль локализуется в середине живота (по средней линии, вокруг пупка), имеет тупой характер, умеренную или выраженную интенсивность. Боль, как правило, сопровождается анорексией, тошнотой, рвотой, побледнением и похолоданием конечностей. Вне приступов состояние пациентов не нарушено	Постоянная или часто рецидивирующая боль в животе, возникающая не менее четырех раз в месяц на протяжении более трех месяцев. Отсутствует связь боли с приемом пищи, дефекацией или менструальным циклом. Боль ограничивает повседневную деятельность. Боль не связана с другими нарушениями (причинами)

зависит от типа эмоционального реагирования и индивидуальной стратегии преодоления стресс-индуцированной ситуации [9, 10].

В экспериментальных исследованиях доказано, что функции ЖКТ регулируются микробиотой и ее производными, а также нейроиммунными и молекулярными механизмами на транскрипционном, посттранскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях. Дисбиотическая микробиота ЖКТ связана с нарушениями моторики и барьерной функции кишечника, висцеральной гиперчувствительностью, развитием иммунного ответа (иммунной сенситизации) [9].

Стресс существенно влияет на систему прямого и обратного взаимодействия «микробиота – кишечник – мозг» посредством секреции кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе, активации КРФ-рецепторов в коре головного мозга и ЖКТ и увеличения проницаемости стенки кишечника. Изменение состава и активности микробиоты кишечника приводит к нарушению синтеза нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, ацетилхолина) и сопровождается нарастанием эмоциональных и поведенческих расстройств [10].

### Диагностика

Исключение органических заболеваний ЖКТ является неотъемлемым условием диагностики функциональных расстройств. Несмотря на то что у некоторых пациентов поведение и манера изложения множественных жалоб, касающихся не только ЖКТ, с достаточной убедительностью свидетельствуют о функциональной природе болезни, пренебрегать полноценным обследованием их нельзя. Установлению диагноза СФАБ должно предшествовать полное обследование, включающее не только лабораторные исследования крови, мочи, кала, но и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гастродуоденоскопию и колоноскопию [11]. Может быть полезным также проведение теста Карнетта: врач определяет область максимальной болезненности в животе и просит пациента напрячь мышцы брюшного пресса, подняв голову от смотрового стола, оказывая давление на болезненную область или поднимая обе ноги пациента. Тест является положительным, если ощущение болезненности усиливается или не изменяется (то есть источником боли является брюшная стенка), отрицательным – если ощущение болезненности уменьшается (то есть боль связана с патологическим процессом в брюшной полости) [12, 13].

Дифференциальный диагноз СФАБ достаточно сложен. Приступ боли при синдроме раздраженного кишечника (СРК), как правило, длится от нескольких минут до нескольких часов. Синдром раздраженной толстой кишки может сопровождаться рвотой, дизурическими жалобами, нарушениями менструального цикла и головной болью. Характерной чертой синдрома функциональ-

ной диспепсии (СФД) является ощущение тяжести, давления, переполнения, жжения после еды в эпигастральной области. СФД подразделяют на два типа: постприандиальный дистресс-синдром и эпигастральный болевой синдром. Основными критериями постприандиального дистресс-синдрома являются чувство переполнения в эпигастральной области и/или раннее насыщение, а также вздутие живота, тошнота после приема пищи, отрыжка воздухом или пищей. Основными критериями эпигастрального болевого синдрома являются болевой синдром или ощущение жжения, локализующиеся в эпигастральной области. При абдоминальной мигрени диагностическое значение имеют связь абдоминальной боли с головной болью мигренозного характера, характерные для мигрени провоцирующие факторы, эффективность противомигренозной терапии.

Критерии диагностики функциональных заболеваний ЖКТ представлены в табл. 1 [14].

### Лечение

Лечение пациентов с СФАБ представляет собой одну из трудных клинических проблем. С психотерапевтических позиций большое значение приобретает первая встреча врача и пациента. Прежде всего врач должен обеспечить доверие к себе пациента, внимательно выслушать жалобы и изучить результаты анализов и методов обследования, успокоить пациента и убедить в том, что у него отсутствует тяжелое органическое заболевание ЖКТ. Пациенту необходимо в доступной форме объяснить причины и сущность СФАБ, заострив внимание на его обратимом характере, разъяснить взаимоотношения между интегративными системами головного мозга и функциями ЖКТ и подчеркнуть, что под действием психогенных факторов начинают осознаваться те ощущения, которые в норме недоступны сознанию. Необходимо призвать пациента не фиксировать свое внимание на имеющемся болевом синдроме. Однако этот путь не всегда является успешным, особенно у пациентов, которые отрицают психогенную природу болезни. Часто пациенты с СФАБ полагают, что преувеличение тяжести имеющихся у них симптомов поможет им справиться со сложностями в повседневной жизни и трудностями во взаимоотношениях с окружающими [15]. Для того чтобы опровергнуть концепцию пациента об органическом заболевании ЖКТ, мотивированному заключению врача должно предшествовать полное обследование пациента с привлечением врачей различных специальностей [11, 15].

Строгие диеты при СФАБ не показаны, только в случаях, где имеет место резко выраженный болевой синдром, на непродолжительное время назначают строгий химически и механически щадящий стол. Рекомендуется исключить из рациона питания

Таблица 2

**Препараты, наиболее часто используемые при синдроме функциональной абдоминальной боли**

Группа препаратов	Показания
<i>Антидепрессанты</i>	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Тревога, депрессия
Трициклические антидепрессанты	Болевой синдром
Тетрациклические антидепрессанты	Тошнота, снижение массы тела, инсомния
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Болевой синдром и/или при возникновении побочных эффектов от приема трициклических антидепрессантов
<i>При недостаточной эффективности и/или возникновении побочных эффектов при применении антидепрессантов</i>	
Азапироны	Диспепсия, тревога
Антиконвульсанты	Фибромиалгия, синдром передней брюшной стенки
Атипичные антипсихотики	Нарушения сна

острые и соленые блюда, ограничить продукты, содержащие глютен и короткоцепочечные углеводы [16, 17].

Среди немедикаментозных методов лечения СФАБ с позиции биопсихосоциальной модели применяется когнитивно-поведенческая терапия, которая характеризуется высокой эффективностью [15].

При назначении медикаментозной терапии следует разъяснить пациенту с СФАБ механизм действия лекарственных средств [18]. Антидепрессанты, как правило, назначают в качестве первой линии терапии при СФАБ. Анальгетический эффект антидепрессантов опосредован блокадой обратного захвата серотонина и норадреналина, которая сопровождается увеличением их концентрации в спинном мозге и усилением активации нисходящих ингибиторных нейронов. Принятие решения, какой именно препарат следует применять на начальном этапе, должно осуществляться с учетом потенциальных побочных эффектов. Необходимая продолжительность курса лечения антидепрессантами составляет шесть – восемь недель, однако в некоторых случаях для достижения максимального терапевтического эффекта может потребоваться 10–12 недель. Препараты, наиболее часто применяемые при СФАБ, представлены в табл. 2 [18].

**Заключение**

СФАБ привлекает особое внимание в диагностическом и лечебном аспекте. Хотя исключение органических заболеваний является неотъемлемым условием диагностики СФАБ, необходимо учитывать связь и вовлеченность психических факторов в феномене абдоминальной боли. С учетом сложности механизмов, участвующих в развитии функциональных заболеваний ЖКТ, основные принципы лечения СФАБ должны быть направлены на коррекцию психологических расстройств, участвующих в формировании ощущения боли.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Литература**

- Schmulson M.J. et al. What is new in Rome IV // Journal of neurogastroenterology and motility. – 2017. – V. 23. – No. 2. – P. 151. DOI: 10.5056/jnm16214.
- Talachian E. et al. Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders based on Rome III criteria in a

- pediatric gastroenterology clinic // Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. – 2015. – V. 29. – P. 247.
- Drossman D.A. et al. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // Gastroenterology. – 2016. – V. 150. – No. 6. – P. 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Engeler D. et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. EAU Guidelines // EAU Annual Congress. Copenhagen. – 2018.
- Grinberg K. et al. A common pronociceptive pain modulation profile typifying subgroups of chronic pelvic pain syndromes is interrelated with enhanced clinical pain // Pain. – 2017. – V. 158. – No. 6. – P. 1021–1029. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000869.
- Grover M. et al. Functional abdominal pain // Current gastroenterology reports. – 2010. – V. 12. – P. 391–398. DOI: 10.1007/s11894-010-0125-0.
- Tolba R. et al. The epidemiology of chronic abdominal pain // Chronic abdominal pain: an evidence-based, comprehensive guide to clinical management. – 2015. – P. 13–24.
- Wei L. et al. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology // JGH open. – 2021. – V. 5. – No. 9. – P. 976–987. DOI: 10.1002/jgh3.12528.
- Morales-Soto W. et al. Enteric glia: a new player in abdominal pain // Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. – 2019. – V. 7. – No. 2. – P. 433–445. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.11.00.
- Van Oudenhove L. et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders // Gastroenterology. – 2016. – V. 150. – No. 6. – P. 1355–1367. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
- Maconi G. et al. Gastrointestinal ultrasound in functional disorders of the gastrointestinal tract-EFSUMB consensus statement // Ultrasound International Open. – 2021. – V. 7. – No. 01. – C. E14–E24. DOI: 10.1055/a-1474-8013.
- Pichetshote N. et al. An approach to the patient with chronic undiagnosed abdominal pain // Official Journal of the American College of Gastroenterology / ACG. – 2019. – V. 114. – No. 5. – P. 726–732. DOI:10.14309/ajg.000000000000130.
- Sabo C.M. et al. Chronic abdominal pain in general practice // Digestive Diseases. – 2021. – V. 39. – No. 6. – P. 606–614. DOI: 10.1159/000515433.
- Herzlinger M. et al. Functional abdominal pain and related syndromes // Child and Adolescent Psychiatric Clinics. – 2018. – V. 27. – No. 1. – P. 15–26. DOI: 10.1016/j.chc.2017.08.006.
- Drossman D.A. Functional abdominal pain syndrome // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2004. – V. 2. – No. 5. – P. 353–365. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00118-1.
- Pasqui F. et al. Adverse Food Reaction and Functional Gastrointestinal Disorders: Role of the Dietetic Approach // Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases. – 2015. – V. 24. – No. 3. – P. 319–327. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.paq.
- Shepherd S.J. et al. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders // Official journal of the American College of Gastroenterology / ACG. – 2013. – V. 108. – No. 5. – P. 707–717. DOI: 10.1038/ajg.2013.96.
- Törnblom H. et al. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain: understanding and management // Gastrointestinal Pharmacology. – 2017. – P. 417–440. DOI: 10.1007/164\_2016\_106.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИЗОКИНЕТИЧЕСКИХ ДИНАМОМЕТРОВ В РЕАБИЛИТАЦИИ И ВОССТАНОВЛЕНИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ТРАВМ И ОПЕРАЦИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА

В.В. Петрова\*, А.В. Хан, С.Е. Назарян, П.А. Шулепов, М.С. Петрова

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

## ISOKINETIC DYNAMOMETERS IN THE REHABILITATION AND RECOVERY OF HIGHLY QUALIFIED ATHLETES AFTER KNEE JOINT INJURIES AND SURGERIES

V.V. Petrova\*, A.V. Khan, S.E. Nazaryan, P.A. Shulepov, M.S. Petrova

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

\* E-mail: stotesto@gmail.com

### Аннотация

В статье приведены сведения о различных подходах к практическому применению изокинетических динамометров (роботизированных биомеханических комплексов) на разных этапах реабилитационного процесса высококвалифицированных спортсменов после травм и операций коленного сустава. Обоснованы рациональность и необходимость применения роботизированных биомеханических комплексов у спортсменов. При этом обращает на себя внимание отсутствие методологического аппарата адекватных диагностических и реабилитационных методик. Не доработан вопрос о единых протоколах диагностического тестирования, уровень погрешности в измерениях у авторов имеет широкий диапазон, отсутствует единое мнение о критериях возврата к спортивной деятельности.

**Ключевые слова:** изокинетические тренировки, биомеханические комплексы, роботизированная биомеханика, спортсмены, травмы коленного сустава.

### Abstract

The article is an analytical literature review on the application of isokinetic dynamometers (robotic biomechanical complexes) at various rehabilitation stages of highly qualified athletes after injuries and surgeries in the knee joint. The authors have grounded the reasonability of their application in athletes. At the same time, the authors draw attention to the lack of methodological component for adequate diagnostic and rehabilitation techniques. Unified diagnostic testing protocols have not been developed yet. There is a bias dispersion in various authors as well as there is no common opinion on the criteria for athletes to resume their sports activity.

**Keywords:** isokinetic training, biomechanical complexes, robotic biomechanics, athletes, knee joint injury.

*Ссылка для цитирования: Петрова В.В., Хан А.В., Назарян С.Е., Шулепов П.А., Петрова М.С. Применение изокинетических динамометров в реабилитации и восстановлении высококвалифицированных спортсменов после травм и операций коленного сустава. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 69–72.*

### Введение

Одной из основных задач спортивной медицины является увеличение функциональных резервов организма спортсмена, а медицинская реабилитация как часть спортивной медицины одной из своих задач предполагает восстановление спортсмена в кратчайшие сроки с минимальными потерями в уровне показателей функционального состояния и физической работоспособности.

Подготовка высококвалифицированных спортсменов представляет собой сложный многолетний и многоэтапный процесс спортивного совершенствования. Современный спорт характеризуется значительной интенсификацией тренировочного процесса, высокой конкуренцией на международной спортивной арене, все более сложными условиями достижения каждого нового спортивного рекорда и сопряжен с опасностью травматизма спортсмена, а правильная организация медико-биологического обес-

печения тренировочного и восстановительного циклов служит залогом снижения частоты травм и заболеваний в спорте.

Распространенными травмами колена являются переломы, вывихи, надрывы и разрывы связок, травмы менисков. Переломы могут произойти в любой из костей вокруг колена. Наиболее часто встречающимися являются переломы надколенника, хотя концы большеберцовой и бедренной костей также могут быть сломаны. Переломы колена в спорте могут быть вызваны неудачным падением или резким ударом по колену.

Технический прогресс дает возможность включения новых методик в практику лечения различных заболеваний. В настоящее время спортивную биомеханику рассматривают с позиций физики, что позволяет использовать новые подходы и методики в лечении спортивных травм.

## Материалы и методы

Проведен анализ данных практического применения изокинетических динамометров и роботизированных комплексов у пациентов с травмой колена, особое внимание уделялось изокинетическому тестированию в спорте и реабилитации после травм коленного сустава у спортсменов.

## Обсуждение

На протяжении последних двух десятилетий применение изокинетических динамометров (роботизированных биомеханических комплексов) на различных этапах реабилитационного процесса становится все более популярным в спортивной медицине, исследованиях и научных работах в различных ее областях (от диагностики до прогноза функциональной готовности) [5].

Мануальное мышечное тестирование (ММТ) как вид исследования имеет определенные плюсы: просто в использовании, легко выполнимо, не требует применения сложных методов измерения, неэнергозатратно. Несмотря на достаточное количество положительных сторон, у этого вида оценки остаются существенные минусы: субъективность оценки, отсутствие четких критериев проведения, оценки и интерпретации полученных результатов, невозможность сравнения и т.д. С развитием научно-технического прогресса и критическим переосмыслением значения и влияния состояния мышечного аппарата на стабильность суставного аппарата появилась надобность в объективизации полученных результатов и данных. Так, специалисты, заинтересованные в объективности и правильной интерпретации данных, ввели в свою практику ручные динамометры. Таким образом, ММТ при оценке силы мышцы эволюционировало и смогло приобрести достаточную объективность. Ручные динамометры обеспечивают количественное измерение силы. Они считаются простыми в использовании, имеют компактные размеры. Общая доступность этих устройств оправдывает их дальнейшее широкое применение в практике специалистов, но достоверность ручных динамометров для измерения силы нижних конечностей сильно отличается. Например, В.М. Kelln и соавт. [2] сообщают о стандартной ошибке измерения, выраженной в процентах от средней стандартной погрешности измерения, 4% при оценке силы сгибателей колена, в то время как Т.В. Lu и соавт. [3] сообщают о 14% стандартной погрешности измерения. Аналогично в отношении оценки силы отводящих мышц бедра, где В.М. Kelln и соавт. [2] приводят стандартную погрешность измерения только в 1%, тогда как С.М. Arnold и соавт. [4] сообщают о 21% стандартной погрешности измерения. Таким образом, с помощью метода оценки силы мышц специалист может получить объективные цифры генерируемого усилия мышц и соотносить их с контралатеральной стороной. К несомненным плюсам данного вида измерений также относятся следующие: относительная дешевизна, простота и удобство в использовании, объективность получаемых данных. Несмотря на все перечисленные положительные свойства этого вида измерений, оно имеет существенные недостатки: непосредственная привязка получаемых данных к определенному углу флексии в обследуемом суставе с отсутствием возможности переноса данных на

всю амплитуду активного движения в суставе, высокая цена на хэндхелд-динамометры и другое необходимое оборудование в сравнении с таковым для классического ММТ, а главное – влияние на конечный результат тестирования силового дисбаланса между тестируемым пациентом и специалистом [1].

Таким образом, изометрическое тестирование с помощью ручных динамометров, несмотря на их распространенность, не может претендовать на роль «золотого стандарта» диагностики состояния опорно-двигательного аппарата.

Благодаря надежным результатам испытаний, особенно для мышц нижних конечностей, изокинетические динамометры стали главным претендентом на звание «золотого стандарта» диагностики для проведения оценки мышечной силы [6], главным образом потому, что на показатели не влияет дисбаланс сил между участником и экзаменатором, благодаря чему максимальный крутящий момент может поддерживаться на протяжении всего диапазона движения [7]. Действительно, изокинетические динамометры позволяют получить механически достоверные и надежные результаты измерения крутящего момента и скорости движения как для клинических, так и для исследовательских целей [8], но из-за высокой стоимости этих устройств возможность их широкого применения в клинической практике ограничена. Несмотря на то что большая часть авторов считает этот вид исследования «золотым стандартом» диагностики состояния опорно-двигательного аппарата, у многих из них отмечены различия в стандартной погрешности измерения (standard measurement error, SEM, %).

В систематическом обзоре D.A. Lake и соавт. (2011) [9] оценивали различные терапевтические модальности в лечении пателлофemorального болевого синдрома коленного сустава, силу мышц нижних конечностей оценивали с помощью изокинетического динамометра. По результатам тестирования, проведенного в значительной популяции бегунов, было обнаружено, что снижение силовых показателей мышц – разгибателей колена имеет прямую корреляцию с возникновением пателлофemorального болевого синдрома. В систематическом обзоре, опубликованном F.R. Noyes и соавт. (2012) [10], рассматривали программы профилактики травматизма передней крестообразной связки (ПКС) коленного сустава, одним из инструментов оценки выступало изокинетическое тестирование мышц нижних конечностей участников. По результатам оценки у всех участников, прошедших один из трех вариантов программ, направленных на профилактику травматизации ПКС коленного сустава, отмечалось увеличение силы мышц – сгибателей колена, однако в обзоре отсутствуют данные о протоколе, по которому осуществлялось тестирование.

G.D. Abrams и соавт. (2014) [11] опубликовали систематическое ревью, где одним из методов оценки также выступало изокинетическое тестирование спортсменов, перенесших реконструктивную операцию на ПКС коленного сустава (функциональное тестирование, включающее оценку силы после реконструкции ПКС). Через шесть месяцев после операции ряд силовых параметров не достигал 80% по сравнению с интактной контралатеральной конечностью. Это было наиболее

распространено при изокинетическом тесте на разгибание колена как в группе «кость – сухожилие – кость» (bone – tendon – bone), так и в группе с аутотрансплантатом сухожилия хамстрингов. При сравнении всех пациентов наблюдался значительно больший дефицит значений в изокинетическом тестировании относительно мышц – разгибателей колена при различных угловых скоростях и нескольких временных точках после операции. Значительные различия наблюдались для изокинетических показателей мышц – сгибателей колена, демонстрирующих меньший дефицит (относительно разгибания) по сравнению с контралатеральной конечностью. При сравнении результатов групп по типу трансплантата дефицит силовых показателей сгибателей колена при угловых скоростях 60°/с и 180°/с был значительно меньше в группе с аутотрансплантатом bone – tendon – bone (97% и 99%) по сравнению с группами с аутотрансплантатом из сухожилия хамстрингов (87% и 91%) через год после операции ( $p = 0.002$  и  $0.015$ ). Не было обнаружено существенных различий в изокинетической силе растяжения между двумя группами в любой момент времени или при любой угловой скорости. Протоколы изокинетического тестирования включали скорости от 30°/с до 240°/с соответственно.

Даже при большом количестве опубликованных исследований, касающихся всех аспектов реконструкции ПКС, а также функционального тестирования после реконструкции ПКС, немногие клиницисты используют объективные данные при определении возврата в спорт и нет единого обоснованного консенсуса в отношении того, когда спортсмену можно вернуться к неограниченному соревновательному режиму.

В недавнем систематическом обзоре S.D. Barber-Westin и соавт. [12] изучили 264 исследования последних 10 лет с описанием возвращения к спорту после первичной реконструкции ПКС. Из числа этих исследований только в 13% случаев описаны объективные критерии для возвращения в спорт, в 40% не приведены никакие критерии, в 32% использован только критерий времени, прошедшего после оперативного вмешательства, и в 15% изученных исследований в качестве критерия использовано время, прошедшее после операции, в комбинации с субъективными оценками функционального состояния пациентов.

Ряд исследователей применяли изокинетическое тестирование с целью прогнозирования травмирования у спортсменов. В систематическом обзоре, выполненном А. McCall и соавт. [13], оценивали факторы риска и методы скрининга и профилактики травм нижних конечностей. В качестве факторов риска были определены предшествующие травмы, усталость, мышечный дисбаланс; методами скрининга служили FMT (functional movement screen), опросники, изокинетическое тестирование мышц-агонистов нижних конечностей; в качестве профилактики – упражнения в эксцентрическом режиме сокращения, упражнения на баланс и проприоцепцию. Текущие результаты исследований по изокинетическому мышечному тестированию для определения риска повреждения подколенного сухожилия у профессиональных футболистов ограничены и неубедительны. Кроме того, недостаточно доказательств для верификации изокинетического тестирования мышц как метода, позволяющего прогнозировать риск возникновения травм в других ча-

стях тела. Следовательно, отсутствуют четкие критерии протокола и рекомендаций по изокинетическому мышечному тестированию для возможности прогнозирования и выявления травм у профессиональных футболистов в настоящее время.

В 2018 г. В. Green [14] и соавт. провели систематический обзор, в котором оценивали прогностическую способность изокинетического тестирования относительно возникновения травм хамстрингов в будущем. Было включено 12 исследований, в которых зафиксировано 508 травм мышц хамстрингов у популяции спортсменов в 2912 человек. Изокинетические показатели сгибателей коленного сустава, разгибателей коленного сустава и разгибателей бедра исследовали при угловых скоростях в диапазоне 30–300°/с, в концентрических или эксцентрических режимах и относительных (Нм/кг) или абсолютных (Нм) мерах. Соотношения силы варьировались для различных скоростей в пределах 30–300°/с. По результатам метаанализа выявлен незначительный прогностический эффект для абсолютной (стандартизированное среднее отклонение,  $SMD = -0.16$ ,  $P = 0.04$ , 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) – от  $-0.31$  до  $-0.01$ ) и относительной ( $SMD = -0.17$ ,  $P = 0.03$ , 95% ДИ – от  $-0.33$  до  $-0.014$ ) эксцентрической силы сгибателей колена (60°/с). Никакая другая диагностическая скорость или коэффициент прочности не показали статистической значимости. Синтез наилучших доказательств, обнаруженных у более чем половины обследованных, имел умеренные или убедительные доказательства отсутствия связи с будущим повреждением сухожилия хамстрингов. Несмотря на отдельные данные о прогностической значимости эксцентрической силы сгибателей коленного сустава на медленных скоростях, роль и применение изокинетической оценки для прогнозирования риска повреждения сухожилия хамстрингов следует пересмотреть, особенно с учетом затрат и необходимости специальной подготовки.

Е.У.К. Ashigbi и соавт. провели систематический обзор [15], включающий 276 исследований; восемь исследований (от среднего до высокого качества) с участием 6140 пациентов были включены в окончательный анализ. Частота повторных травм, зарегистрированных во включенных исследованиях, варьировалась от 1.5 до 37.5%. В четырех исследованиях сообщалось о комбинации тестов на определение изокинетической силы четырехглавых мышц при различных скоростях и нескольких прыжковых тестах как прогнозирующих с различными величинами эффекта. В одном из исследований сообщено, что изокинетическое соотношение мышц – сгибателей коленного сустава и четырехглавой мышцы (уровень опасности = 10.6) является позволяющим прогнозировать фактором. В двух исследованиях сообщалось о функциональных опросниках (оценка травмы колена и остеоартрита и шкала кинезиофобии-11 в Тампе; отношение рисков – 3.7–13), а в одном исследовании выявлено, что кинетические и кинематические показатели во время прыжков по вертикали были прогностическими (отношение шансов – 2.3–8.4) для повторной травмы и/или будущей ревизионной операции. Исследователи пришли к выводам, что комбинации функциональных тестов с заранее определенными точками, используемых в качестве критериев возврата к спорту (Return-to-Sport, RTS), связаны со снижением числа развития повтор-

ных травм. Комбинация изокинетического тестирования и различных прыжковых тестов рекомендуется во время определения критериев, позволяющих вернуться в спорт.

N. Maniar и соавт. [14] изучили 28 исследований. В случае ранее травмированных конечностей продемонстрирован дефицит сразу по нескольким параметрам. Самая низкая изометрическая сила была отмечена спустя семь дней после травмы ( $d = -1.72$ ), но она не сохранялась далее; пассивный подъем прямой ноги был ограничен в нескольких временных точках после травмы (более 10 дней,  $d = -1.12$ ; 10–20 дней,  $d = -0.74$ ; 20–30 дней,  $d = -0.40$ ), но не через 40–50 дней после перенесенной травмы. Дефицит движения оставался после возвращения к спорту по результатам изокинетического тестирования (с угловой скоростью, равной  $60^\circ/\text{с}$ ,  $d = -0.33$ ) и силе сгибателей коленного сустава с обеих сторон ( $d = -0.39$ ). Традиционные соотношения силы/прочности подколенного сухожилия и четырехглавой мышцы также были значительно снижены после возвращения в спорт ( $60 : 60^\circ/\text{с}$ ;  $d = -0.32$ ;  $240 : 240^\circ/\text{с}$ ,  $d = -0.43$ ) и функциональные показатели ( $30 : 240^\circ/\text{с}$ ,  $d = -0.88$ ), но эти эффекты были противоречивы для разных методов измерения. После повреждения мышц – сгибателей коленного сустава острые изометрический и пассивный подъемы прямой ноги устраняются в течение 20–50 дней. Дефицит эксцентрических и концентрических соотношений силы и прочности сохраняется после возвращения в игру, но этот эффект последовательно не прослеживается во всех методах измерения. Гибкость и изометрическая сила должны контролироваться на протяжении всего периода реабилитации, но динамическая сила должна оцениваться во время и после возвращения спортивной деятельности.

### Заключение

Длительное время биомеханика оставалась в основном теоретической и экспериментальной наукой. Ее практическое применение в значительной мере сдерживалось несовершенством диагностической аппаратуры. Однако в последние годы достигнут значительный прогресс в этой области, что в перспективе будет способствовать включению биомеханики в процесс подготовки профессиональных спортсменов в качестве метода объективной оценки выполняемых движений и скорейшего возвращения в спорт.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Chamorro C. et al. Absolute reliability and concurrent validity of hand held dynamometry and isokinetic dynamometry in the hip, knee and ankle joint: systematic review and meta-analysis // *Open Med (Wars)*. – 2017. – No. 12. – P. 359–375.
2. Kelln B.M. et al. Hand-held dynamometry: reliability of lower extremity muscle testing in healthy, physically active, young adults // *J. Sport Rehabil.* – 2008. – V. 17. – No. 2. – P. 160–170.
3. Lu T.W. et al. Enhancing the examiner's resisting force improves the reliability of manual muscle strength measurements: comparison of a new device

- with hand-held dynamometry // *J. Rehabil. Med.* 2007. – V. 39. – No. 9. – P. 679–684.
4. Arnold C.M. et al. The reliability and validity of handheld dynamometry for the measurement of lower-extremity muscle strength in older adults // *J. Strength Cond. Res.* 2010. – V. 24. No. 3. – P. 815–824.
5. Campos C. et al. Validación y fiabilidad del dispositivo Haefni Health System 1.0 en la medición de la velocidad en el rango isocinético // *Cuadernos de Psicología del Deporte*. 2014. – No. 14. – P. 91–98. DOI: 10.4321/S1578-84232014000200010.
6. Martin H.J. et al. Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard Bodex dynamometry // *Gerontology*. 2006. – V. 52. – No. 3. – P. 154–159.
7. Meyer C. et al. Test-retest reliability of innovated strength tests for hip muscles // *PLoS One*. 2013. – V. 8. – No. 11. – P. e81149. DOI: 10.1371/journal.pone.0081149.
8. Drouin J.M. et al. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. – V. 91. – No. 1. – P. 22–29. DOI: 10.1007/s00421-003-0933-0.
9. Lake D.A. et al. Effect of therapeutic modalities on patients with patellofemoral pain syndrome: a systematic review // *Sports Health*. 2012. – V. 4. – No. 1. – P. 36–46. DOI: 10.1177/1941738111398583.
10. Noyes F.R. et al. Anterior cruciate ligament injury prevention training in female athletes: a systematic review of injury reduction and results of athletic performance tests // *Sports Health*. 2012. – V. 4. – No. 1. – P. 36–46. DOI: 10.1177/1941738111430203.
11. Abrams G.D. et al. Functional performance testing after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review Geoffrey // *Orthop. J. Sports Med.* 2014. – V. 21. – No. 2 (1). – P. 2325967113518305. DOI: 10.1177/2325967113518305.
12. Barber-Westin S.D. et al. Factors used to determine return to unrestricted sports activities after anterior cruciate ligament reconstruction // *Arthroscopy*. 2011. – V. 27. – No. 12. – P. 1697–705. DOI: 10.1016/j.arthro.2011.09.009.
13. McCall A. et al. Injury risk factors, screening tests and preventative strategies: a systematic review of the evidence that underpins the perceptions and practices of 44 football (soccer) teams from various premier leagues // *Br. J. Sports Med.* 2015. – V. 49. – No. 9. – P. 583–589. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094104.
14. Maniar N. et al. Hamstring strength and flexibility after hamstring strain injury: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Sports Med.* 2016. – V. 50. – No. 15. – P. 909–920. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095311.
15. Ashigbi E.Y.K. et al. Return to sport tests' prognostic value for reinjury risk after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020. – V. 52. – No. 6. – P. 1263–1271. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002246.

## АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СТОМАТОЛОГИИ. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Т.И. Сашкина<sup>1</sup>, И.В. Салдусова<sup>2\*</sup>, О.В. Зайченко<sup>2</sup>, Д.К. Фасхутдинов<sup>3</sup>, Д.Э. Звайгзне<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> Российский университет медицины, Москва

## ASSESSMENT OF DATA ON THE CURRENT APPLICATION OF HYALURONIC ACID IN DENTISTRY. POSSIBLE COMPLICATIONS

T.I. Sashkina<sup>1</sup>, I.V. Saldusova<sup>2\*</sup>, O.V. Zaichenko<sup>2</sup>, D.K. Faskhutdinov<sup>3</sup>, D.E. Zvaigzne<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

\* E-mail: izya-08@mail.ru

### Аннотация

В последнее время в стоматологии, как и в косметологии, специалисты достаточно широко применяют препараты, действующим веществом которых является гиалуроновая кислота (ГК). Стоматологи отмечают противовоспалительное и антибактериальное действие, ускоряющее регенерацию тканей при лечении гингивита, пародонтита, периимплантита, что позволяет рекомендовать ГК в качестве дополнения к стандартной терапии. Широкое применение гиалуроновых филлеров обусловлено важнейшими биологическими особенностями ГК, в частности способностью увеличивать объем тканей, оптимизировать регенераторные процессы в тканях, стимулировать ангиогенез, миграцию, пролиферацию и дифференцировку тканей организма, а также регулировать водно-электролитный баланс.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, пародонтит, периимплантит.

### Abstract

Recently, in dentistry as well as in cosmetology, specialists have begun to widely use preparations in which hyaluronic acid (HA) is an active ingredient. Dentists have noted HA anti-inflammatory, antibacterial and regenerative effects in the treatment of gingivitis, periodontitis, peri-implantitis. That is why, they recommend to use hyaluronic acid as a supplement to standard therapy. The widespread use of hyaluronic fillers is derived from HA important biological characteristics, namely, ability to increase volume of tissues, to optimize regenerative processes in tissues, to stimulate angiogenesis, migration, proliferation and differentiation of body tissues, as well as to normalize water-electrolyte balance.

**Keywords:** hyaluronic acid, periodontitis, peri-implantitis.

*Ссылка для цитирования: Сашкина Т.И., Салдусова И.В., Зайченко О.В., Фасхутдинов Д.К., Звайгзне Д.Э. Анализ современных данных использования гиалуроновой кислоты в стоматологии. Возможные осложнения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 73–77.*

### Введение

Анализ литературных данных убедительно показывает, что применение препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту (ГК), позволяет улучшить качество стоматологического лечения. Основываясь на данных литературы и клиническом опыте, клиницисты давно пришли к выводу, что при лечении заболеваний пародонта наряду с профессиональной гигиенической терапией использование химиотерапевтических средств обеспечивает успех в достижении более длительной ремиссии. Распространенными химиотерапевтическими средствами являются противомикробные, иммуностропные и противовоспалительные препараты [1].

Начиная с 50–60-х гг. XX века клиницисты стали использовать ГК в качестве дополнения к местным химиотерапевтическим средствам и продемонстрировали несколько положительных терапевтических свойств. Заживление пародонтальной раны включает в себя ряд биологических

событий: вслед за повреждением происходит образование грануляционной ткани, образование эпителия и ремоделирование тканей. Известно, что существуют клетки – индукторы и эффекторы, которые удаляют поврежденную ткань и микробные клетки, а затем участвуют в образовании и созревании нового внеклеточного матрикса, что увеличивает устойчивость ткани к функциональному стрессу. По данным литературы, ГК обладает свойствами, благодаря которым она оптимизирует процессы пролиферации и регенерации [2].

По мнению ряда авторов, ГК играет важную роль в воспалении, поскольку она незаменима в образовании структурного каркаса ткани. При проведении корреляционного анализа выявлена наиболее значимая связь между уровнем ГК и развитием воспалительных процессов [3].

Есть предположение, что ГК участвует в процессах миграции, адгезии полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов

в очаге воспаления, что препятствует размножению пародонтопатогенных микроорганизмов в тканях пародонта. Роль ГК заключается в том, что она стабилизирует грануляционную ткань, предотвращая деградацию белков внеклеточного матрикса, благодаря созданию барьера между сериновыми протеазами, выделяемыми клетками – участниками воспалительного процесса и грануляционной тканью [4].

ГК способствует организации грануляции. Стадии пролиферации и регенерации всегда сопровождаются увеличением концентрации ГК в неминерализованных тканях. В минерализованных тканях, наоборот, увеличение минерализации сопровождается деградацией ГК гиалуронидазой [5].

Показано также, что низкомолекулярные фрагменты ГК участвуют в процессах ангиогенеза, а высокомолекулярные в этих процессах значения не имеют.

Сегодня инъекционные имплантаты (филлеры) на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты успешно применяются в пластической хирургии и косметологии при наличии эстетических дефектов, связанных с дефицитом мягких тканей [6].

Все вышеперечисленные свойства ГК имеют решающее значение для обеспечения течения воспалительных и репаративных процессов в тканях челюстно-лицевой области, что и явилось мотивацией для написания данного обзора.

**Цель исследования** – проанализировать отечественную и зарубежную литературу по поводу использования ГК для ускорения процессов регенерации в комплексном лечении пародонтита, периимплантита и других воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

### Свойства гиалуроновой кислоты

Важнейшим свойством ГК является ее гигроскопичность, позволяющая выполнять барьерную, регенераторную и противовоспалительную функции. В то же время ГК не обладает антигенными свойствами. Гигроскопичность ГК объясняется возникновением водородных связей между карбоксильными и N-ацетильными группами, благодаря чему ГК сохраняет конформационную жесткость и способность удерживать воду. Эта способность ГК чрезвычайно выражена – 1 г ГК удерживает до 6 л воды. Кроме того, ГК создает барьер, затрудняющий возможность микроорганизмов проникать в ткани, что крайне важно при лечении пародонтита. Это снижает бактериальную нагрузку на ткани после оперативного вмешательства, улучшая процессы репаративной регенерации, что необходимо после проведения открытого кюретажа. Повышенная концентрация средней и низкомолекулярной ГК наиболее эффективна в снижении бактериальной нагрузки. Это в большей степени справедливо в отношении пародонтопатогенных бактерий, таких как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* и *Staphylococcus aureus*, которые обычно обнаруживаются при поражениях десен и в пародонтальных ранах [7].

ГК не обладает чужеродностью и, следовательно, антигенностью, что позволяет ее использовать для разных медицинских целей при лечении артритов, заживлении костных дефектов, пародонтите. Известно противовоспалительное, противоотечное и антиоксидантное действие ГК. Предполагают, что противоотечное действие обусловлено тем, что ГК осмоактивна: вследствие удержания воды она снижает компрессионное воздействие на ткани и сосуды [8].

Препараты на основе ГК могут иметь низкую, среднюю и высокую молекулярную массу. Свойства полимеров ги-

луруновой кислоты зависят от содержания дисахаридных остатков: низкомолекулярные полимеры стимулируют регенерацию, обеспечивают ангиогенез, а высокомолекулярные, наоборот, его подавляют. Среднемолекулярные молекулы обеспечивают миграцию и пролиферацию клеток. В связи с этим в зависимости от поставленных задач используют препараты ГК с разной молекулярной массой [9].

### Химическая структура гиалуроновой кислоты

ГК является полимером, в состав которого входят не только глюконовая кислота, но и дисахариды. Гидрофильность молекулы ГК определяется свойствами, подобными глюкозе. Известно, что глюкоза является осмоактивным веществом. Поскольку в ГК входит большое количество дисахаридов, которые обладают осмоактивным действием, их гидрофильный эффект многократно усиливается. Глюкоза накапливается в основном в плазме крови, и при увеличении ее концентрации ткани обезвоживаются. ГК находится в интерстиции, обеспечивая накопление воды в межклеточном пространстве. Мономером ГК является глюконовая кислота и N-ацетил-D-глюкозамин. Полимер, содержащий D-глюконовую кислоту и N-ацетил-D-глюкозамин, может иметь до 25 000 дисахаридных молекул, чем и объясняется его гидрофильность [10].

Гидрофобная часть находится внутри полимера, образуя сетчатую третичную структуру, которая придает устойчивость всей системе благодаря межмолекулярным водородным связям; в результате образуется молекулярная сеть ГК [11].

### Гиалуроновая кислота в организме человека

ГК является основным компонентом соединительной ткани внеклеточного матрикса. В организме человека содержится примерно 15 г ГК, третья часть которой катаболизируется и вновь образуется ежедневно. Ее биологическая функция связана с многими анатомическими компартаментами. ГК является основной составляющей синовиальной жидкости, суставного хряща, поддерживает упругость кожных и слизистых покровов, в тканях пародонта ГК находится во всех анатомических составляющих, участвует в процессах клеточной адгезии, миграции и дифференцировки клеток соединительной ткани. ГК может связываться с рецепторами клеточной мембраны Toll-like receptor (TLR) на макрофагах и CD-44, являющемся интегральным клеточным гликопротеидом для ГК. В то же время CD-44 является лигандом для E- и L-селектинов с высокой аффинностью. ГК можно успешно использовать для депонирования и адресной доставки аскорбиновой кислоты, L-пролина, L-лизина гидрохлорида и глицина в ткани пародонта [11, 12].

Показано также, что ГК оказывает антиоксидантный эффект, регулируя транспорт ионов водорода, и снижает продукцию гистамина и простагландинов. В присутствии ГК процессы регенерации более оптимизированы, увеличивается синтез коллагена, проколлагена, нормализуется проницаемость сосудов. Регенерация нуждается в достаточном количестве «строительного материала» – пролина, лизина, глицина – аминокислот, входящих в состав многих белков. Они необходимы для поддержания состава межклеточного вещества и соединительной ткани [13].

Лизин – незаменимая аминокислота, которая не синтезируется в организме человека, но при этом входит в состав

важнейших белков, обеспечивающих регенераторные процессы и составляющих основу белков интерстициального пространства. Глицин необходим для синтеза коллагена, как и пролин. Именно поэтому эти кислоты так необходимы для обеспечения процессов регенерации тканей пародонта. В исследовании [14] авторы использовали ГК в комплексе с аминокислотами и аскорбилфосфатом для оптимизации процессов восстановления тканей пародонта разной степени тяжести. А. Ballini (2009) показал, что аутотрансплантация в сочетании с этерифицированным низкомолекулярным препаратом ГК способствует улучшению процессов регенерации и ускоренному остеогенезу [15].

### Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении пародонтита

А.И. Воронина (2016) показала, что использование препарата ГК приводит к стойкой ремиссии хронического пародонтита и компенсации функций пародонта. Лекарственное средство вводили в переходную складку и в область межзубных сосочков. Использование препарата привело к уменьшению выраженности признаков воспаления: утолщению маргинального края десны, уменьшению отечности и кровоточивости десен и снижению кровенаполнения, увлажнению и блеску десны. При этом возрос тургор, нормализовался сосудистый рисунок, десна стала более плотной, приостановилась ее рецессия, уменьшилась подвижность зубов. Осмотр через полгода показал, что рецессия десны уменьшилась на 0.5–1 мм. Авторы исследования считают, что данный метод лечения весьма перспективен. Инъекции почти безболезненны и достаточно легко переносятся пациентами. Процедура занимает 7–10 минут. Введение ГК целесообразно использовать в комплексном лечении пародонтита в качестве поддерживающей терапии [16].

А.Ю. Орехова (2019) приводит клинический случай использования ГК, где пациентам с диагнозом «пародонтит легкой степени тяжести» вводили стоматологический гель, содержащий высокомолекулярную 1% ГК (МВ ≈ 3.3 МДа). Гель вводили сразу после проведения профессиональной гигиены и еще раз через неделю в три анатомические зоны пародонта: подслизистую альвеолярного отростка по переходной складке на глубину 5 мм, в слизистую оболочку альвеолярного отростка на равном расстоянии от переходной складки и межзубного сосочка и в область десневого сосочка. Состояние сосудов пародонта исследовали с помощью ультразвуковой доплерографии. Клиническое обследование больного показало уменьшение отечности и кровенаполненности, уменьшение кровоточивости. Данные доплерографии свидетельствовали об увеличении скорости кровотока. Таким образом, клинически и с использованием методов лабораторных исследований доказано улучшение состояния тканей пародонта. Применение в комплексном лечении препарата, содержащего ГК, привело к снижению индекса воспаления и улучшению состояния микроциркуляции. Исследователи пришли к выводу, что препарат, содержащий ГК, оказывает противовоспалительное действие, улучшает состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта и эффективен в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Авторы предложили схему введения препарата и обосновали возможность применения стоматологического геля, содержащего ГК [17].

А. Писториус (2005) подтвердил эффективность применения геля ГК в терапии гингивита: дополнение стандартной терапии препаратом, содержащим ГК, интенсивно устраняет воспаление мягких тканей пародонта [18].

Исследование, в котором А. Йохансен (2009) изучал применение 0.8%-ного геля ГК в комплексном лечении хронического пародонтита, показало снижение кровоточивости при зондировании в сравнении с группой стандартного лечения [19].

В сравнительном исследовании Фавзи Эль-Сайеда (2012) [20] проведено хирургическое лечение с использованием 0.8%-ного геля ГК, в котором пациентам одной группы применяли лоскут Видмана в сочетании с гелем, а другой – вместо геля наносили плацебо. В результате отмечено, что уровень прикрепления был выше при использовании ГК, рецессия десны была меньше, но пародонтальный индекс достоверно не изменился.

Эффективность применения 0.2%-ного геля ГК в комплексном лечении пародонтита оценили Г. Гонтия и соавт. (2012). Авторы пришли к выводу, что поддесневые инъекции геля приводят к улучшению всех индексных показателей, используемых в пародонтологии, но при оценке воспалительного инфильтрирования были получены недостоверные результаты [21].

В некоторых работах, посвященных изучению бактерицидных свойств препаратов на основе ГК, показано, что ГК с молекулярным весом в 1300 кДа проявляет бактерицидное действие. ГК была обнаружена в сыворотке циркулирующей крови при гингивите, но она отсутствовала в плазме пациента с язвенно-некротическим гингивитом. Исследователи считают, что это связано с высокой концентрацией фермента гиалуронидазы у пациента с острым некротическим язвенным гингивитом [22].

0.2%-ный гель ГК, по данным авторов [7], эффективен при гингивите: отмечено уменьшение пероксидазной активности лизоцима на 7-, 14- и 21-й день после введения препарата. Авторы сделали вывод, что гель ГК улучшает состояние ткани пародонта при использовании в комплексном лечении наряду с профессиональной гигиеной.

Значительное улучшение ткани пародонта при пародонтите отметили авторы, применявшие комплексное лечение с применением этерифицированного геля ГК. Результаты оценивали с использованием индекса налета, десневого индекса и уровня прикрепления десны при зондировании. Исследователи сделали вывод, что использование комплексного лечения способствует усилению противовоспалительного эффекта [23].

Другие исследователи пришли к выводу, что поддесневое введение геля ГК в качестве дополнения к профессиональной терапии не приводило к увеличению объема положительного эффекта, полученного от обычного терапевтического лечения. Такое противоречие может быть объяснено проведением исследований с различным дизайном и использованием гелей с отличающимися составами [24].

### Применение гиалуроновой кислоты в качестве индуктора регенерации костной ткани

ГК в совокупности с морфогенетическим белком и остеопонтином (белком, связывающимся с гидроксипатитом) активизирует хемотаксис и дифференцировку мезенхимальных и стромальных клеток, обеспечивающих остеогенез [25].

Остеопластический комплекс, состоящий из ГК, хондроитинсульфата и недеминерализованного коллагена, играет важнейшую роль в формировании внеклеточного матрикса на всех стадиях восстановления и заживления ткани.

Экспериментально продемонстрировано участие ГК в остеогенезе. Исследователи вводили в область костного дефекта коллаген и 1%-ный раствор ГК. В результате патологический участок затягивался быстрее, но при этом у некоторых животных регенерат состоял в основном из фиброзной ткани. В то же время использование сочетания низкомолекулярной ГК и аутотрансплантата позволяет сформировать исключительно костную ткань [26, 27].

Данные этих исследований подтвердили другие авторы, убедительно показав и подтвердив гистоморфологически, что применение комплекса ГК с костным материалом способствует ускорению остеогенеза.

### Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении периимплантитов

Имплантология приобрела невероятно широкое распространение в стоматологии, но иногда эта хирургическая процедура осложняется гноетечением и воспалением – периимплантитом. При этом возникают болезненность, отек, кровоточивость, что может привести к потере имплантата.

Считается, что этиологическими факторами периимплантита являются патогенные микроорганизмы, нарушающие микробиоценоз, и индивидуальные особенности пациентов. Поскольку ГК обладает антимикробным действием и стимулирует процесс регенерации, применение ГК в имплантологии стало целью исследований А.А. Сейраняна (2016). Автор решил использовать ГК в сочетании с лазерной терапией и убедился в перспективности такого лечения периимплантитов.

В научной литературе имеются данные, которые позволяют обосновать применение ГК в операциях по аугментации альвеолярного отростка. Использование смеси, состоящей из гранулята трансплантируемой костной ткани и геля ГК, привело к положительному результату: трансплантат более пропорционально распределялся и образование костной ткани происходило быстрее. Применение ГК также способствовало более успешной аугментации альвеолярного отростка [28].

В других исследованиях анализировали результаты применения ГК и хлоргексидина при установке имплантатов. Оказалось, что с применением ГК при установке имплантатов на нижней челюсти при полной адентии ткани периимплантного комплекса были лучше защищены, чем с применением хлоргексидина, – такие выводы были сделаны на основании определения индекса кровоточивости [29].

В работе [30] смешивали гель ГК в пропорции 1 : 3 с костным трансплантатом, а затем помещали в образовавшийся костный карман и накладывали коллагеновую мембрану, в результате чего улучшалась фиксация костнопластического материала в периимплантационном кармане и уменьшалась частота возможных осложнений.

Приведенные данные позволяют рекомендовать использование лекарственных средств на основе ГК в качестве профилактических препаратов мукозита и периимплантита, а также с целью предупреждения атрофии кости после удаления зуба, гемисекции, ампутации корня, цистэктомии и аугментации альвеолярного отростка.

### Заключение

На основании анализа представленных исследований убедительно показано, что гиалуроновая кислота играет важную роль в процессе заживления ран в тканях пародонта. Препараты ГК можно использовать при пародонтитах,

при консервативном и хирургическом лечении, для купирования воспаления, возникшего в результате установки имплантатов, для адресной доставки лекарственных средств и оптимизации процессов регенерации.

Вследствие множества функций, благоприятных для оптимального течения репаративных процессов, разработаны фармакологические препараты ГК для лечения различных воспалительных состояний. Полученные результаты предполагают дальнейшие исследования для уточнения таких данных, как время нанесения, количество нанесения, формы препаратов и концентрации, с целью дальнейшей стандартизации терапевтических эффектов ГК.

### Литература

1. Орехова Л.Ю. и др. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 25–31. [Orekhova L.Yu. et al. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases // Periodontology. – 2018. – V. 24. – No. 3. – P. 25–31. In Russian].
2. Casale M. et al. Hyaluronic acid: perspectives in dentistry. a systematic review // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2016. – V. 29. – No. 4. – P. 572–582. DOI: 10.1177/0394632016652906.
3. Федотов В.Д. Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 6. – С. 862–868. [V.D. Fedotov. Hyaluronic acid as a predictor of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology // Pulmonology. – 2022. – V. 32. – No. 6. – P. 862–868. In Russian]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868.
4. Bertl K.I. et al. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review // J. Clin. Periodontol. – 2015. – V. 42. – No. 3. – P. 236–246. DOI: 10.1111/jcpe.12371.
5. Prajapati V. et al. Hyaluronic acid as potential carrier in biomedical and drug delivery applications // Functional polysaccharides for biomedical applications. – 2019. – P. 213–265. DOI: 10.1016/B978-0-08-1025550.000078.
6. Груша Я.О. Экспериментальное исследование биодеградации филлеров на основе геля гиалуроновой кислоты в орбите // Вестник офтальмологии. – 2020. – № 2. – С. 13–19. [Grusha Ya.O. Experimental study of the biodegradation of fillers based on hyaluronic acid gel in orbit // Bulletin of Ophthalmology. – 2020. – No. 2. – P. 13–19. In Russian].
7. Сейранян А.А. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении периимплантитов // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2016. – № 3. – С. 36–42. [Seyranyan A.A. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periimplantitis // Bulletin of dentistry and maxillofacial surgery. – 2016. – No. 3. – P. 36–42. In Russian].
8. Петров И.Ю. Морфогистохимические исследования остеопластического материала на основе гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и недеминерализованного костного коллагена для восстановления костных дефектов в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 3. – С. 41–46. [Petrov I.Yu. Morphohistochemical studies

- of osteoplastic material based on hyaluronic acid, chondroitin sulfate and non-mineralized bone collagen for the restoration of bone defects in an experiment // *Bulletin of new medical technologies*. – 2018. – No. 3. – P. 41–46. In Russian].
9. Ijuin C. et al. Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma // *Arch. Oral Biol.* – 2001. – No. 46. – P. 767–72. DOI: 10.1016/s0003-9969(01)000322.
  10. Смотрина Т.В. Сорбционное взаимодействие с водой гидроксиапатита, гиалуроновой кислоты и  $\beta$ -казеина, индивидуальных компонентов синтетических биоминеральных композиций // *Высокомолекулярные соединения*. – 2019. – № 4. – С. 272–281. [Smotrina T.V. Sorption interaction with water of hydroxyapatite, hyaluronic acid and  $\beta$ -casein, individual components of synthetic biomineral compositions // *High-molecular compounds*. – 2019. – No. 4. – P. 272–281. In Russian].
  11. Бусарова Н. Гиалуроновая кислота и ее применение в стоматологии // *Цифровая стоматология*. – 2017. – С. 31–33. [Busarova N. Hyaluronic acid and its application in dentistry // *Digital dentistry*. – 2017. – P. 31–33. In Russian].
  12. Сойхер М.И. и др. Клинические аспекты использования гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // *Российский стоматологический журнал*. – 2016. – №3. – Т.20. – С. 146–150. [Soyher M.I. et al. Clinical aspects of the use of hyaluronic acid in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases // *Russian Dental Journal*. – 2016. – No. 3. – V. 20. – P. 146–150. In Russian].
  13. Сойхер М.И. и др. Биосовместимая терапия в лечении воспалительных заболеваний пародонта // *Медицинский алфавит. Стоматология*. – 2016. – № 2. – Т. 1. – С. 19–22. [Soyher M.I. et al. Biocompatible therapy in the treatment of inflammatory periodontal diseases // *Medical Alphabet. Dentistry*. – 2016. – No. 2. – V. 1. – P. 19–22. In Russian].
  14. Тарасенко С.В. и др. Применение препарата Дентал Гиалрипайер-02 при хирургическом лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени // *Медицинский алфавит. Стоматология*. – 2016. – № 2. – П. 24–31. [Tarasenko S.V. et al. The use of Dental Hyalripayer-02 in the surgical treatment of patients with moderate chronic periodontitis // *Medical Alphabet. Dentistry*. – 2016. – No. 2. – P. 24–31. In Russian].
  15. Ballini A. et al. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – No. 6. – P. 65–71. DOI: 10.7150/ijms.6.65.
  16. Воронина А.И. Оптимизация этапов комплексного лечения пародонтита при помощи инъекционных методик с применением препарата на основе гиалуроновой кислоты // *Медицинский алфавит*. – 2016. – № 21. – Т. 3 – С. 12–19. [Voronina A.I. Optimization of the stages of complex treatment of periodontitis using injection techniques with the use of a preparation based on hyaluronic acid // *Medical alphabet*. – 2016. – No. 21. – V. 3. – P. 12–19. In Russian].
  17. Орехова Л.Ю. и др. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта // *Цифровая стоматология*. – 2019. – № 1 (10). – С. 8–13. [Orekhova L.Yu. et al. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases // *Digital dentistry*. – 2019. – No. 1 (10). – P. 8–13. In Russian].
  18. Pistorius A. et al. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy // *Quintessence Int.* – 2005. – No. 36. – P. 531–538.
  19. Johannsen A. et al. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis // *J. Periodont.* – 2009. – No. 80. – P. 1493–1497.
  20. Fawzy El-Sayed K.M. et al. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial // *Clin. Oral Investig.* – 2012. – No. 16. – P. 1229–1236.
  21. Gontiya G. et al. Effect of hyaluronan on periodontitis: a clinical and histological study // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012. – No. 16. – P. 184–192. DOI: 10.4103/0972-124X.99260.
  22. Engström P.E. et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing // *J. Periodont.* – 2001. – No. 72. – P. 1192–1200. DOI: 10.1902/jop.2000.72.9.1192.
  23. Piloni A. et al. Evaluation of the efficacy of a hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study // *Ann. Stomatol. (Roma)* – 2011. – No. 2. – P. 3–9.
  24. Park J.K. Guided bone regeneration by poly (lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications // *Acta Biomater.* – 2009 – V. 5. – No. 9. – P. 3394–3403.
  25. Mendes R.M. et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats // *Arc. Oral Biol.* – 2008. – No. 53. – P. 1155–1162. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2008.07.001.
  26. De Brito Bezerra B. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects // *Clin. Oral Implants Res.* – 2012. – V. 23. – No. 8. – P. 938–942.
  27. Hammad H.M. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2011. – V. 9. – No. 1. – P. 9–16.
  28. Васнев Е.Е. и др. Использование препаратов на основе гиалуроновой кислоты в пародонтологии // *Инновационная наука*. – 2016. – № 2. – С. 99–101. [Vasnev E.E. et al. The use of preparations based on hyaluronic acid in periodontology // *Innovation Science*. – 2016. – No. 2. – P. 99–101. In Russian].
  29. De Araújo Nobre M. et al. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2007. – No. 5. – P. 87–94.
  30. Ушаков Р.В. Применение препаратов гиалуроновой кислоты Ревидент в хирургической стоматологии // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 47–50. [Ushakov R.V. The use of hyaluronic acid Revident preparations in surgical dentistry // *Medical alphabet*. – 2017. – V. 24. – No. 3. – P. 47–50. In Russian].

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

А.Б. Кожокару<sup>1,2\*</sup>, А.М. Ажигова<sup>2,3</sup>, Е.С. Ларкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

## ASSESSMENT OF BRAIN FUNCTIONAL CHANGES BY ELECTROENCEPHALOGRAPH IN COGNITIVE IMPAIRMENT

A.B. Kozhokaru<sup>1,2\*</sup>, A.M. Azhigova<sup>2,3</sup>, E.S. Larkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

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

### Аннотация

Деменция при болезни Альцгеймера (БА) и других неврологических заболеваниях занимает третье место среди всех случаев нетрудоспособности людей старшего возраста во всем мире. БА и другие типы деменции относятся к так называемым синдромам дисконнекции. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является доступным методом с высоким временным разрешением, параметры которого демонстрируют высокую диагностическую ценность при БА. В настоящем обзоре рассмотрены методы оценки дисконнекции и функциональные изменения при БА в качестве альтернативы дорогостоящим и сложным в применении биомаркерам, принятым в качестве диагностических на сегодняшний день. Совершенствование методов ранней неинвазивной диагностики заболевания способствует правильному диагнозу на доклинических и ранних этапах заболевания, что облегчит включение пациентов в клинические исследования профилактических мер и патогенетической терапии заболевания. Приведенные в статье данные свидетельствуют о высокой специфичности и чувствительности предложенных ЭЭГ-маркеров для ранней неинвазивной диагностики БА, способствующей своевременному началу терапии.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, коннективность, нейрональные сети, теория графа, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения.

### Abstract

Dementia in Alzheimer's disease and other neurological disorders is the third leading cause of disability in the older population worldwide. Alzheimer's disease and other types of dementia are referred to as "dysconnection" syndromes. EEG is an accessible technique with high temporal resolution, the parameters of which demonstrate high diagnostic value in diagnosing Alzheimer's disease. The present review discusses techniques for assessing the abovementioned "dysconnection" and functional changes in Alzheimer's disease as an alternative option to expensive and difficult-to-use biomarkers accepted for diagnostics today. Improvement of the techniques for early non-invasive diagnostics of the disease contributes to correct diagnosing at preclinical and early stages of the disease which facilitates the enrollment of patients in clinical trials to study the disease preventive measures and pathogenetic therapy. The results presented in the article indicate high specificity and sensitivity of the proposed EEG markers for diagnosing Alzheimer's disease. The discussed markers can easily be applied for early non-invasive diagnostics which may lead to earlier start of therapeutic measures.

**Keywords:** EEG, connectivity, neural networks, graph theory, Alzheimer's disease, cognitive disorders.

*Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б., Ажигова А.М., Ларкина Е.С. Применение электроэнцефалограммы в оценке функциональных изменений головного мозга при когнитивных нарушениях. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 78–83.*

Выраженные когнитивные нарушения занимают третье место среди всех случаев нетрудоспособности людей старшего возраста во всем мире [1]. Их этиологической причиной, согласно данным патологоанатомических исследований, в большинстве случаев являются болезнь Альцгеймера (БА), болезнь мелких сосудов или их сочетание [2].

Дегенеративный процесс при БА как следствие нарушения синаптической передачи [3] прогрессирует от задних отделов головного мозга последовательно к остальным регионам, приводя к атрофии гиппокампа,

височной, теменной и лобной долей, вплоть до глобальной атрофии головного мозга. Нарушение синаптической передачи и связей между различными отделами головного мозга, развивающихся параллельно с прогрессирующей дегенерацией серого вещества головного мозга, позволяет отнести БА, как и другие типы деменции, к так называемым синдромам дисконнекции [4–6].

Несмотря на отсутствие патогенетической терапии, замедляющей или останавливающей прогрессирование дегенеративного процесса, необходимо стремиться к ранней диагностике БА. Правильный и своевременно

поставленный диагноз способствует более раннему принятию мер по изменению образа жизни пациента и началу терапии, облегчает планирование ухода для семьи пациента и психологическую подготовку к дальнейшему развитию заболевания. В то же время совершенствование методов ранней неинвазивной диагностики заболевания необходимо для включения большего количества пациентов в клинические исследования, изучающие БА. С учетом прогнозируемого увеличения среднего возраста населения необходимость в ранних диагностических маркерах БА будет увеличиваться [7].

Для постановки вероятного и возможного диагноза БА в настоящее время рекомендованы следующие диагностические маркеры: позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой или с маркером амилоида – питтсбургской субстанцией В, анализ цереброспинальной жидкости на содержание бета-амилоидов А $\beta$ 42 и А $\beta$ 40 и тау-белков tTAU, pTAU [8]. Несмотря на доказанную диагностическую ценность, в настоящее время данные маркеры не находят широкого применения в практической деятельности. Одним из методов, изучаемых в качестве их альтернативы в ранней диагностике заболевания, может являться электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

### Типы ЭЭГ-маркеров

Перспективные биомаркеры на основе ЭЭГ можно разделить на основные категории, а именно: основанные на замедлении ЭЭГ-сигнала, снижении сложности ЭЭГ-сигнала, уменьшении функциональной коннективности ЭЭГ между областями коры и изменении характеристик нейрональных сетей [9, 10].

Замедление ЭЭГ-сигнала оценивается по изменениям амплитуды, спектральной мощности ЭЭГ-сигналов или интервалов пересечения нуля [9, 11]. Снижение сложности ЭЭГ-сигнала при БА может быть измерено фрактальной размерностью методом Хигучи или сложностью Лемпеля – Зива [12]. Коннективность ЭЭГ, являющаяся мерой взаимодействия синхронных осцилляций, генерируемых нейронными сетями в различных частотных областях [13], определяется с помощью когерентности и корреляции [14] или индексов фазовой синхронизации (вероятность синхронизации [15], мнимая часть когерентности [16] и индекс фазового запаздывания [17]). Нейрональные сети оцениваются с помощью основных понятий математической теории графов, изложенных ниже [18].

### Роль альфа-осцилляций головного мозга

ЭЭГ-маркеры рассчитываются для каждого канала ЭЭГ в каждом из пяти частотных диапазонов ЭЭГ. Роль альфа-ритма, предположительно, заключается в активации коры при воздействии различных стимулов, что обеспечивает облегчение передачи сенсорных сигналов и процессы памяти [19–21]. Считается, что верхний альфа-диапазон (10–13 Гц) отражает нейронную активность, связанную с осмыслением и проработкой смысловой информации, а нижний альфа-диапазон (8–10 Гц) связан в первую очередь с подготовкой или мысленным предвосхищением [19, 22]. Кроме того, мощность альфа-осцилляций в затылочной доле связывают с функционированием холинергической системы базальных отделов переднего мозга, важной для

поддержания возбудительной активности коры и более высоких уровней когнитивных функций [23].

Существуют свидетельства возраст-зависимого замедления основной активности и повышения мощности тета-диапазона, связанного со здоровым старением/ нормальным когнитивным функционированием в пожилом возрасте при условии отсутствия замедления альфа-ритма [24]. Бета-колебания обычно связаны с двигательной активностью, включая наблюдение, образное представление и выполнение движений, а не с нейрокогнитивными функциями [25], однако появляются данные о том, что они могут быть ассоциированы с модуляцией в зрительной системе [26].

### Изменения электрической активности мозга при нормальном старении

Считается, что физиологическое старение сопровождается заметным снижением амплитуды альфа-активности (8–13 Гц), замедлением фоновой активности и глобальным увеличением мощности дельта- (1–4 Гц) и тета-ритмов (4–8 Гц) [19, 27].

Снижение амплитуды альфа-ритма коррелировало с глобальным уровнем когнитивных функций в исследовании С. Babiloni и соавт. (2006) [28]. Что касается увеличения мощности в тета-диапазоне, предполагается существование двух вариантов такого нарастания мощности тета-диапазона у пожилых людей. Иногда оно развивается в присутствии замедления основного альфа-ритма и связано с будущим выраженным снижением когнитивных функций [29]. При отсутствии альфа-замедления относительное увеличение мощности медленной активности, особенно тета-осцилляций, вероятно, свидетельствует о нормальных физиологических изменениях в функционировании мозга с возрастом [29, 30].

Активность корковых областей мозга в норме спонтанно меняется, вследствие чего их динамическое поведение является сложным [31]. Согласно данным F.M. Smits и соавт. (2016), сложность ЭЭГ в состоянии покоя возрастает от юности к зрелости и снижается у здоровых пожилых людей [32].

### Изменения электрической активности мозга при БА. Замедление ЭЭГ-сигнала

У пациентов на продромальной стадии БА замедление активности коры в задних отделах мозга, по-видимому, происходит в основном в дельта-диапазоне в затылочных отделах [33]. У пациентов, у которых уже развилась полная клиническая форма БА, в височно-теменных областях обнаруживается усиление как дельта-, так и тета-осцилляций – изменения, продемонстрировавшие связь со снижением когнитивного статуса [34]. По последним данным, снижение альфа-колебаний в затылочных областях в состоянии покоя с закрытыми глазами при одновременном увеличении плотности дельта-токов является ЭЭГ-маркером, обеспечивающим высокую чувствительность и специфичность в диагностике БА (чувствительность – 73.3%, специфичность – 78%, точность – 75.5%) [35].

### Изменение сложности сигнала

БА вызывает снижение активности нейронов мозга, что приводит к ослаблению способности мозга обра-

батьвать информацию [36]. Сложность ЭЭГ-сигнала потенциально является перспективным биомаркером [37], поскольку у пациентов с БА она значительно снижена [12, 36–38].

При БА сложность мозговой активности снижается, что наиболее выражено в височно-затылочной области, и снижение сложности ЭЭГ-сигналов коррелирует с когнитивными нарушениями [32]. Снижение сложности по критерию Лемпеля – Зива ( $p < 0.01$ ) в теменно-затылочных и задневисочных отделах продемонстрировало высокую диагностическую способность для БА: чувствительность 90.9% и специфичность 72.7% на электроде О1, чувствительность 72.7% и специфичность 90.9% на электродах Р3 и Р4 [39].

### Изменение когерентности ЭЭГ-сигналов

Снижение глобальной когерентности на частотах 1–30 Гц наблюдалось у пациентов с высоким риском развития деменции и коррелировало с уровнем когнитивных функций в исследовании Д.В. Лаптинской (2020) [40]. У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа снижение глобальной когерентности ЭЭГ было специфично для областей, связанных плотными узкими полосами длинных кортикокортикальных волокон, что соответствует анатомическому характеру поражений [41].

Статистически значимое снижение когерентности на ЭЭГ в альфа- и бета-диапазонах у пациентов с БА было продемонстрировано в ряде работ [24, 37, 42–45, 47]. Кроме того, у пожилых людей с положительными биомаркерами БА и легкими когнитивными нарушениями также выявлялись нарушения функциональной связности в альфа-диапазоне [45–47].

Помимо глобального снижения коннективности, доказаны и локальные нарушения коннективности в теменной и затылочной областях мозга, что соответствует представлениям о начале патологического процесса в этих зонах головного мозга [48–50].

### Теория графов

Теория графов – это математическая теория, характеризующая топологическую организацию и свойства различных сетей. Согласно этой теории системы образуются узлами, или вершинами, связи между которыми образуют грани. Теория графов применима к различным биологическим системам, в том числе и нейрональным сетям головного мозга, как на микро-, так и на макроуровне. На макроуровне вершинами в нейрональных сетях выступают различные области или доли мозга, а гранями – анатомические проводниковые пути или функциональные связи, направляющие информацию от одного отдела к другому [51]. Графы делятся на несколько типов: случайный, регулярный (граф-решетка) или сложный.

Нейрональные сети головного мозга относятся к сложным графам и организованы по типу «маленького мира», или «мир тесен». Все узлы в таких графах связаны между собой через относительно небольшое число шагов, несмотря на то, что большинство узлов поддерживают лишь несколько прямых связей – в основном в пределах группы соседей. Так как узлы оказываются связаны между собой всего через несколько промежуточных шагов, длина связей между ними очень коротка. Так как эффективность сети обратно пропорциональна

длине пути, благодаря короткой длине связей достигается оптимальная энергозатратность для передачи информации внутри сети.

Тип графа может быть установлен с помощью коэффициента кластеризации узлов как меры локальной коннективности сети и кратчайшей длины пути между узлами как меры глобальной эффективности нейрональной сети. Также для оценки степени выраженности организации графа по типу «маленький мир» используется индекс «маленького мира» – нормализованное соотношение коэффициента кластеризации к длине пути, отражающее локальную связность и глобальную интеграцию сети [51].

Так, сложные сети, в том числе графы «маленький мир», имеют высокий уровень локальной кластеризации среди узлов сети (что обеспечивает формирование семейств и высокую локальную эффективность передачи информации) и короткие пути глобального сообщения между всеми узлами сети. Они занимают промежуточное положение между случайными сетями, малая общая длина пути в которых связана с низким уровнем локальной кластеризации и регулярными сетями (графами-решетками), высокий уровень кластеризации в которых сопровождается большой длиной пути [51]. Потеря сетями свойств «маленького мира» приводит к приобретению более упорядоченной структуры, что уменьшает эффективность обмена информацией между разными отделами мозга в соответствии с теорией дисконнекции D'Amelio и Rossini [3].

### Изменения нейрональных сетей при нормальном старении и когнитивных нарушениях

Процессы старения модулируют функциональные сети мозга в верхнем альфа-диапазоне частот. F. Vecchio и соавт. (2014) показали, что в пожилом возрасте у здоровых людей наблюдаются изменения функциональной коннективности мозга: длина пути в дельта- и тета-диапазонах увеличивается, а в верхнем альфа-диапазоне частот (альфа-2-диапазоне – 10.5–13 Гц) уменьшается [52].

Применение теории графов к ЭЭГ показало, что сеть мозга здоровых пожилых людей по сравнению с пациентами с БА характеризуется большей выраженностью структуры «маленького мира» как показателя нормальной архитектуры сети в альфа-диапазоне и меньшей ее выраженностью в более высокочастотных диапазонах [53].

Развитие неэффективного случайного типа сети на фоне прогрессирования БА описано во многих исследованиях [10, 54, 55].

Так, при сравнении коннективности у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), пациентов с БА и здоровых пожилых людей (контроль) были обнаружены следующие отличия: у пациентов с УКР отмечалось повышение коэффициента кластеризации в альфа-1-диапазоне при сравнении с группой контроля. Показатели пациентов с БА резко отличались от таковых группы контроля: увеличение длины пути в тета-диапазоне и коэффициента кластеризации в тета- и альфа-1-диапазонах, значительное снижение коэффициента «маленького мира» в тета-диапазоне. Таким образом, наиболее характерное отличие коннек-

тивности при БА по сравнению с нормальным старением проявлялось в тета-диапазоне [52].

По данным W. de Naap и соавт. (2009), у пациентов с БА было отмечено снижение коэффициента кластеризации в нижних частотах альфа- и бета-диапазонов и уменьшение длины пути в нижних альфа- и гамма-диапазонах. Длина пути в нижнем альфа-диапазоне положительно коррелировала с результатами MMSE (Mini-mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса): уменьшение длины пути в нижнем альфа-диапазоне было связано с более низкими клиническими оценками когнитивных функций [56].

C.J. Stam и соавт. (2007) обнаружили, что пациенты с БА демонстрируют увеличение длины пути в бета-диапазоне частот, что также может обуславливать снижение сложности сети, потерю свойств «маленького мира» и приобретение ею менее оптимальной организации [10].

В ряде исследований у пациентов с БА изменения нейрональных сетей носили локализованный характер. Связь локальных изменений функциональной связности нейрональных сетей с атрофией гиппокампа была продемонстрирована в исследовании F. Vecchio и соавт., в котором изучали корреляцию взвешенного коэффициента «маленького мира» (соотношение коэффициента кластеризации к длине пути как мера связности) с нормализованным объемом гиппокампа. Чем больше был объем гиппокампа, тем менее выражены были черты графа «мир тесен» в альфа-диапазоне и выше в дельта-, бета- и гамма-диапазонах, на основании чего был сделан вывод, что паттерн «малый мир» может представлять собой функциональный аналог структурной атрофии гиппокампа и дисконнекции связанных с ним сетей [58].

В исследовании M.M. Engels и соавт. (2015) функциональная связность в нижнем альфа-диапазоне была снижена в задних отделах мозга, а хабы (узлы с высокой центральностью, ключевые для передачи информации внутри сети) были смещены из задней в переднюю часть мозга, при этом снижение силы хабов в задних областях сопровождалось их повышением в передних областях. Эти изменения усиливались с прогрессированием заболевания [59]. В другой работе было показано преимущественное нарушение функциональной связности в задних отделах мозга, тогда как у пациентов с лобно-височной деменцией оно наблюдалось преимущественно в лобных отделах [57].

## Обсуждение

В настоящей статье рассмотрены различные ЭЭГ-маркеры, предлагаемые для диагностики БА: замедление ритмов, изменение сложности и когерентности сигналов, а также нарушения топологической организации нейрональных сетей. Приведены основные нейрофизиологические изменения электрической активности головного мозга при физиологическом старении. Понимание изменений активности, характерных для физиологического старения, необходимо в дифференциальной диагностике ЭЭГ-изменений, наблюдающихся у когнитивно сохранных пожилых и у пациентов с когнитивными нарушениями, а также для выделения чувствительных и специфичных маркеров БА в будущих исследованиях.

Так, физиологическое старение сопровождается заметным снижением амплитуды альфа-активности, замедлением фоновой активности, нарастанием медленной активности (увеличением мощности тета-осцилляций диффузно или в задних отведениях) [19, 27]. С возрастом у здоровых пожилых людей снижается сложность ЭЭГ-сигналов, а нейрональные сети характеризуются уменьшением длины пути в альфа-диапазоне, являющейся мерой эффективности обработки информации в сети [52].

У пациентов с продромальным периодом БА замедление активности коры в задних отделах мозга, по-видимому, происходит в основном в дельта-диапазоне [33]. Также у пациентов с продромальным периодом БА по сравнению со здоровыми пожилыми людьми уменьшается длина пути сети в тета-диапазоне [52]. В целом ЭЭГ-характеристики у данных пациентов занимают промежуточное положение между таковыми у здоровых добровольцев и пациентов с БА.

При БА замедление ритмов (снижение альфа-, нарастание тета- и дельта-осцилляций) является одним из самых устойчивых паттернов и коррелирует с глобальным уровнем когнитивных функций [28]. У пациентов с полной клинической формой БА в височно-теменных областях было обнаружено усиление как дельта-, так и тета-осцилляций [34]. Снижение амплитуды альфа-ритма при БА коррелирует с глобальным уровнем когнитивных функций [28]. Сложность сигнала при БА снижается в соответствии с нарушением когнитивных функций [32].

Снижение функциональной связности в альфа-диапазоне наблюдалось как у пожилых людей с положительными биомаркерами последующего прогрессирования в БА, так и у пациентов с развившимся заболеванием [45–47]. Применение теории графов к ЭЭГ показало, что сеть мозга здоровых пожилых людей характеризуется большей выраженностью структуры «маленького мира», особенно в альфа-диапазоне, и меньшей ее выраженностью в более высокочастотных диапазонах по сравнению с пациентами с БА [53]. Такое нарушение архитектуры «маленького мира» при БА ведет к развитию неэффективного, случайного типа сети [10].

Следует отметить, что изменения ЭЭГ-маркеров не только регистрируются наряду с принятыми для диагностики БА биомаркерами, но также коррелируют с клиническим снижением когнитивных функций и уменьшением объема гиппокампа, отражая преимущественную локализацию поражений при БА и характер распространения дегенеративного процесса.

## Заключение

Исследования связности при БА направлены на обнаружение ранних признаков дисконнекции различных отделов головного мозга. ЭЭГ, в отличие от магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, обладает высоким временным разрешением с возможностью регистрации изменений активности головного мозга с точностью до миллисекунд, что особенно информативно в изучении нейрофизиологических основ БА, с учетом, что синаптическая дисфункция является одним из наиболее ранних признаков БА.

Приведенные в статье данные свидетельствуют о высокой специфичности и чувствительности

предложенных ЭЭГ-маркеров для диагностики БА, а также их пригодности для ранней неинвазивной диагностики заболевания, позволяющей вовремя начать терапию и применить данные пациентов в клинических исследованиях с использованием данных маркеров.

### Литература

1. Prince M. et al. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
2. Chui H.C. et al. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies // *Alzheimers Res Ther.* – 2015. – V. 7. – № 1. – P. 21. DOI: 10.1186/s13195-015-0104-7.
3. D'Amelio M. et al. Brain excitability and connectivity of neuronal assemblies in Alzheimer's disease: from animal models to human findings // *Prog Neurobiol.* – 2012. – V. 99. – № 1. – P. 42–60. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.07.001.
4. Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol.* – 2009. – V. 118. – P. 167–179.
5. Delbeuck X. et al. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? // *Neuropsychol Rev.* – 2003. – V. 13. – P. 79–92.
6. Rossini P.M. et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts // *Clin Neurophysiol.* – 2020. – V. 131. – P. 1287–1310.
7. The World Alzheimer report 2018. London: Alzheimer's Disease International, 2018.
8. Janeiro M. et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine // Avances en Medicina de Laboratorio.* – 2021. – V. 2. – № 1. – P. 27–37. DOI: 10.1515/alm-2020-0090.
9. Al-Nuaimi A.H. et al. Robust EEG based biomarkers to detect Alzheimer's disease // *Brain Sci.* – 2021. – V. 11. – P. 1026. DOI: 10.3390/brainsci11081026.
10. Stam C.J. et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease // *Cereb Cortex.* – 2007. – V. 17. – P. 92–99.
11. Signorino M. et al. EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1995. – V. 94. – P. 313–325.
12. Al-Nuaimi A.H.H. et al. Complexity measures for quantifying changes in electroencephalogram in Alzheimer's disease // *Complexity.* – 2018. – P. 1–12.
13. Nunez P. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG // *Behav Brain Sci.* – 2000. – V. 23. – № 3. – P. 371–398. DOI: 10.1017/S0140525X00003253.
14. Nunez P.L. et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1997. – V. 103. – № 5. – P. 499–515. DOI: 10.1016/s0013-4694(97)00066-7.
15. Stam C.J. et al. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets // *Physica D: Nonlinear Phenomena.* – 2002. – V. 163. – № 3–4. – P. 236–251.
16. Nolte G. et al. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency // *Clin Neurophysiol.* – 2004. – V. 115. – P. 2292–2307. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.04.029.
17. Stam C.J. et al. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multichannel EEG and MEG with diminished bias from common sources // *Hum Brain Mapp.* – 2007. – V. 28. – P. 1178–1193. DOI: 10.1002/hbm.20346.
18. Bullmore E. et al. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nat Rev Neurosci.* – 2009. – V. 10. – № 3. – P. 186–198. DOI: 10.1038/nrn2575.
19. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res. Rev.* – 1999. – V. 29. – P. 169–195.
20. Pfurtscheller G. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1992. – V. 83. – P. 62–69.
21. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles // *Clin Neurophysiol.* – 1999. – V. 110. – P. 1842–1857.
22. Klimesch W. EEG-alpha rhythms and memory processes // *Int J Psychophysiol.* – 1997. – V. 26. – P. 319–340.
23. Sarter M. et al. Cortical acetylcholine, reality distortion, schizophrenia, and Lewy body dementia: too much or too little cortical acetylcholine? // *Brain Cogn.* – 1998. – V. 38. – P. 297–316.
24. Rossini P.M. et al. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration // *Prog Neurobiol.* – 2007. – V. 83. – P. 375–400.
25. Honaga E. et al. Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: an MEG study // *Neurosci Lett.* – 2010. – V. 478. – P. 141–145.
26. Kurimoto R. et al. Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // *Neuroimage.* – 2012. – V. 59. – P. 4132–4140.
27. Klass D.W. et al. Electroencephalography of the elderly // *J Clin Neurophysiol.* – 1995. – V. 12. – P. 116–131.
28. Babiloni C. et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study // *Clin Neurophysiol.* – 2006. – V. 117. – P. 252–268.
29. Finnigan S. et al. Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults // *Psychophysiology.* – 2011. – V. 48. – P. 1083–1087.
30. Hartikainen P. et al. Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE // *Acta Neurol Scand.* – 1992. – V. 86. – P. 148–155.
31. Tononi G. et al. Complexity and coherency: integrating information in the brain // *Trends Cogn Sci.* – 1998. – V. 2. – P. 474–484.

32. Smits F. et al. Electroencephalographic fractal dimension in healthy ageing and Alzheimer's disease // *PLoS One*. – 2016. – V. 11. – P. e0149587.
33. Fernández A. et al. MEG delta mapping along the healthy aging-Alzheimer's disease continuum: diagnostic implications // *J Alzheimer's Dis.* – 2013. – V. 35. – № 3. – P. 495–507.
34. Fernández A. et al. Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: volumetric MR imaging-magnetoencephalographic study // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2003. – V. 24. – P. 481–487.
35. Babiloni C. et al. Classification of single normal and Alzheimer's disease individuals from cortical sources of resting state EEG rhythms // *Front Neurosci.* – 2016. – V. 10. – P. 47.
36. Besthorn C. et al. Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1995. – V. 95. – P. 84–89.
37. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease // *Clin Neurophysiol.* – 2004. – V. 115. – P. 1490–1505.
38. McBride J.C. et al. Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2014. – V. 114. – P. 153–163.
39. Abásolo D. et al. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure // *Med Eng Phys.* – 2006. – V. 28. – № 4. – P. 315–322. DOI: 10.1016/j.medengphy.2005.07.004.
40. Laptinskaya D. et al. Global EEG coherence as a marker for cognition in older adults at risk for dementia // *Psychophysiology.* – 2020. – V. 57. – P. e13515.
41. Leuchter A.F. et al. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia // *Brain.* – 1992. – V. 115. – P. 1543–1561.
42. Hogan M.J. et al. Memory-related EEG power and coherence reductions in mild Alzheimer's disease // *Int J Psychophysiol.* – 2003. – V. 49. – № 2. – P. 147–163.
43. Uhlhaas P.J. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology // *Neuron.* – 2006. – V. 52. – № 1. – P. 155–168. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.09.020.
44. Brunovsky M. et al. Objective assessment of the degree of dementia by means of EEG // *Neuropsychobiology.* – 2003. – V. 48. – № 1. – P. 19–26. DOI: 10.1159/000071824.
45. Canuet L. et al. Network disruption and cerebrospinal fluid amyloid-beta and phospho-tau levels in mild cognitive impairment // *J Neurosci.* – 2015. – V. 35. – P. 10325–10330.
46. Rossini P.M. et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms // *Neuroscience.* – 2006. – V. 143. – P. 793–803.
47. Hata M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease correlate with electroencephalography parameters assessed by exact low-resolution electromagnetic tomography (eLORETA) // *Clin EEG Neurosci.* – 2017. – V. 48. – P. 338–347.
48. Ferreira D. et al. Meta-review of CSF core biomarkers in Alzheimer's disease: the state-of-the-art after the new revised diagnostic criteria // *Front Aging Neurosci.* – 2014. – V. 6. – P. 47.
49. Dubois B. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria // *Lancet Neurol.* – 2014. – V. 13. – P. 614–629.
50. Vickers J.C. et al. The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease // *Prog Neurobiol.* – 2000. – V. 60. – P. 139–165.
51. He Y. et al. Graph theoretical modeling of brain connectivity // *Curr Opin Neurol.* – 2010. – V. 23. – P. 341–350.
52. Vecchio F. et al. Human brain networks in physiological aging: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – V. 41. – P. 1239–1249.
53. Miraglia F. et al. EEG characteristics in “eyes-open” versus “eyes-closed” conditions: small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration // *Clin Neurophysiol.* – 2016. – V. 127. – P. 1261–1268.
54. Wang R.F. et al. Decreased coherence and functional connectivity of electroencephalograph in Alzheimer's disease // *Chaos.* – 2014. – V. 24. – P. 033136.
55. Sanz-Arigita E.J. et al. Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of FMRI resting-state functional connectivity // *PLoS One.* – 2010. – V. 5. – № 11. – P. e13788. DOI: 10.1371/journal.pone.0013788.
56. De Haan W. et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory // *BMC Neurosci.* – 2009. – V. 10. – P. 101.
57. Yu M.C. et al. Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: an EEG study // *Neurobiol Aging.* – 2016. – V. 42. – P. 150–62.
58. Vecchio F. et al. "Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data // *Brain Imaging Behav.* – 2017. – V. 11. – № 2. – P. 473–485.
59. Engels M.M. et al. Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study // *BMC Neurol.* – 2015. – V. 15. – P. 145.

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Г.Ю. Беляев<sup>1,2\*</sup>, Э.Г. Кошелев<sup>1,3</sup>, А.А. Егоров<sup>2</sup>, Е.В. Есин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

## RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA

G.Yu. Belyaev<sup>1,2\*</sup>, E.G. Koshelev<sup>1,3</sup>, A.A. Egorov<sup>2</sup>, E.V. Esin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup> Out-patient unit No 2 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: georgybelyaev@yandex.ru

### Аннотация

На основании анализа иностранной и отечественной литературы описаны эпидемиология, тенденция заболеваемости, этиология и патогенез острого нарушения мезентериального кровотока, приведены подходы классификации лучевой диагностики острой ишемии. Показаны возможности лучевых методов исследования острого нарушения мезентериального кровотока, включая анализ характерных признаков.

**Ключевые слова:** лучевая диагностика, острая мезентериальная ишемия, острое нарушение мезентериального кровотока.

### Abstract

After analyzing domestic and foreign literature, the authors have described epidemiology, incidence trends, etiology and pathogenesis of acute disorders of the mesenteric blood flow. They also discuss approaches to the classification and radiological diagnostics of acute ischemia. The effectiveness of radiation techniques in examining acute disturbances in the mesenteric blood flow, including typical signs, are demonstrated.

**Keywords:** radiation diagnostics, acute mesenteric ischemia, acute disorders, mesenteric blood flow.

*Ссылка для цитирования: Беляев Г.Ю., Кошелев Э.Г., Егоров А.А., Есин Е.В. Лучевая диагностика острой мезентериальной ишемии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 84–90.*

Острое нарушение мезентериального кровотока (ОНМЗК), приводящее к острой мезентериальной ишемии (ОМИ), является клинической проблемой, которая может привести к инфаркту кишечника и летальному исходу в 50% случаев, несмотря на прогресс в диагностике и лечении за последние десятилетия [1, 2]. Как правило, ОМИ развивается после 12 часов при снижении кровотока на 75% и более. При ОНМЗК повреждение стенки кишки имеет разнообразный характер – от легкого обратимого ишемического изменения слизистой оболочки до безвозвратного повреждения в виде трансмурального инфаркта. Без лечения либо при запоздалом лечении через 48 часов прогноз неблагоприятен и имеет высокий процент летальности – до 69% [3].

Одной из главных причин развития ОНМЗК является старческий возраст, а также наличие сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, избыточного веса и вредных привычек [4]. ОНМЗК может проявляться в двух формах – окклюзионной и неокклюзионной ишемии, которые вызывают нарушение кровоснабжения. Окклюзионные формы мезентериальной ишемии включают эмболию мезентериальных артерий, которая составляет до 50% случаев, тромбоз артерий (25%), тромбоз вен (10%), а также

окклюзию артерий при расслаивающей аневризме аорты. Кроме того, развитие ОНМЗК могут вызывать сдавление или прорастание опухоли в мезентериальных артериях или венах, а также ятрогенные повреждения мезентериальных сосудов [5]. Помимо основных причин, существуют и другие факторы, которые могут способствовать возникновению ОНМЗК. Например, сахарный диабет, гипертония, гиперхолестеринемия и заболевания, связанные с тромбообразованием, также увеличивают риск развития данного заболевания. Эмболы обычно возникают в полостях сердца или в аорте и вызывают закупорку просветов артерий, особенно верхней мезентериальной, которая является одной из наиболее уязвимых [6]. ОМИ имеет эмболическое происхождение у 40–50% пациентов и обусловлена тромбозом ранее существовавшего стеноза брыжеечной артерии у 20–35% пациентов [7].

Одним из проявлений ОМИ являются неокклюзионные формы ишемии, составляющие около 20–30% всех случаев. В отличие от окклюзионных форм, при которых происходит полная блокировка артерий, неокклюзионные формы ОМИ возникают из-за стеноза или частичной окклюзии артерий, а также из-за ангиоспазма или выраженного снижения сердечного выброса с централизацией

кровообращения [8]. Важно отметить, что неокклюзионные формы ОМИ имеют свои особенности клинической картины и диагностики. Симптомы могут быть менее выраженными, чем при окклюзионных формах, что затрудняет своевременное выявление заболевания.

Диагностика ОНМзК на ранних стадиях представляет определенные трудности из-за сходства клинической картины с другими неотложными заболеваниями брюшной полости, такими как кишечная непроходимость, панкреонекроз и перфорация полого органа. Это означает, что диагноз ОНМзК может быть неправильно поставлен или отложен, что, в свою очередь, может негативно повлиять на прогноз заболевания. Исследования показывают, что время, прошедшее между появлением симптомов и началом лечения, наиболее значимо, так как раннее начало лечения является ключевым фактором для прогноза результатов лечения при ОНМзК [9]. Ранняя стадия ишемии кишки является обратимой, и при своевременном лечении имеется шанс полного восстановления. Однако когда заболевание достигает стадии трансмурального некроза, что указывает на позднюю стадию болезни, смертность достигает 100% [10, 11]. В ряде случаев реваскуляризация и хирургическая резекция некротизированной кишки значительно улучшают прогноз заболевания и повышают показатели выживаемости до 85% [12]. Таким образом, ранняя точная диагностика ОМИ и своевременное лечение являются ключевыми факторами положительного прогноза.

Диагностика ОНМзК может быть сложной и неоднозначной из-за недостаточной диагностической эффективности при использовании рутинных диагностических исследований, применяемых в стационарах с неотложной помощью. Обзорная рентгенография брюшной полости, которая является одним из первых шагов в диагностике болей в животе, не всегда предоставляет четкую инструментальную картину этого заболевания. Ее чувствительность и специфичность невысоки. По данным обзорной рентгенографии, возможно выявление вздутия кишечника, уровней жидкости в петлях кишечника по типу чаш Клойбера, обнаруживаемых у 80% больных. Однако это лишь косвенные признаки ОНМзК, характерные для поздней стадии с возникновением прогрессирующей кишечной непроходимости. Ультразвуковое исследование и лапароскопия также могут применяться для диагностики ОНМзК, но и они не всегда обладают достаточной эффективностью. Данные методы могут показать избыток газа и жидкости в просвете кишечника и, в отличие от рентгенографии, дополнительно выявляют утолщение кишечной стенки, что может наблюдаться у больных при других процессах в брюшной полости [13, 14].

Ультрасонография с цветовым картированием является мощным инструментом в диагностике заболеваний органов брюшной полости и обладает рядом преимуществ. Она позволяет визуализировать исследуемую область с высокой детализацией и определенной степенью точности. Одним из преимуществ этого метода, помимо оценки органов, является возможность визуализации венозно-артериального кровотока в органах и тканях. Это позволяет выявить нарушения кровообращения и оценить состояние сосудов. Например, при отсутствии спектра и окрашивания кровотока в сосудах с помощью ультрасонографии с цветовым картированием можно в ряде случаев визуализировать нарушение кровотока

в верхней брыжеечной артерии (ВБА) [14, 15]. Однако следует отметить, что при вздутии кишечника ультрасонография теряет свою эффективность. Вздутие кишечника создает артефакты, препятствующие получению четкого изображения, особенно таких тонких структур, как сосуды [16]. Коллатеральные сосуды являются альтернативными путями кровотока, которые могут активироваться в случае обструкции ВБА. Ультрасонография с цветовым картированием не всегда предоставляет информацию о состоянии коллатеральных сосудов в бассейнах ВБА и нижней брыжеечной артерии (НБА) [17]. Таким образом, рутинные диагностические исследования, несмотря на возможность выявления части проявлений ОНМзК, имеют свои ограничения в ее диагностике.

Ядерная медицина с применением радионуклидных методов диагностики является современной и эффективной областью лучевой диагностики. Одной из областей ее применения рассматривается высокоточная ранняя диагностика острой окклюзии ВБА с использованием меченого ксенона или технеция, доказанная в экспериментальных работах. Однако, несмотря на это преимущество, существуют определенные сложности, связанные с особенностями аппаратуры для диагностики и получения изотопов. В связи с этим клиническое применение данного метода затруднительно и не может быть использовано в рутинной практике. Длительность подготовки и исследования является краеугольной проблемой применения радиоизотопного метода в диагностике ОНМзК, требующего быстрого и точного диагноза [18].

Диагностика острой непроходимости ВБА и НБА является главным этапом определения ОНМзК. Для этой цели широко применяется ангиография висцеральных артерий брюшной аорты. Этот метод обеспечивает точную и важную информацию о состоянии артерий и позволяет принять решение о дальнейшем лечении. Однако метод сопряжен с рядом нежелательных последствий. Одними из основных последствий ангиографии являются высокий риск геморрагических осложнений после проведения пункции, осложнения внутриартериального введения контрастного препарата, в том числе в виде тромбозов [13, 14].

Для более точной и надежной диагностики ОНМзК может потребоваться дополнительное обследование, такое как компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). Эти методы обладают более высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет более точно определить наличие заболевания и его причину. Возможности МР- и КТ-ангиографии в диагностике ОНМзК и ОМИ бесспорны [19–21], однако на настоящий момент повсеместного применения МР-ангиография в ургентной медицине не получила [8, 21, 22].

КТ – метод, обладающий рядом преимуществ, благодаря которым он сопоставим с ангиографией и предпочтителен при подозрении на ОНМзК [20, 21, 23]. Доступность и неинвазивность, широта охвата и быстрота выполнения КТ делают ее первоочередным инструментальным методом диагностики данного заболевания. Одним из главных преимуществ неконтрастной КТ является возможность выявления неспецифических признаков ишемии кишечника, включая расширение петель кишечника (14–100%) и диффузное или очаговое утолщение стенки кишечника (26–91%). Нативная КТ позволяет найти косвенные и сопутствующие признаки нарушения брыжееч-

ного кровообращения, такие как асцит, отек брыжейки, инфаркт печени и/или селезенки, выпот в плевральные полости [24].

Однако КТ имеет высокую как диагностическую, так и прогностическую ценность в связи с применением внутривенного болюсного контрастного усиления, позволяющего отличить раннюю фазу ОНМЗК и ишемии от поздней с целью определения стратегии лечения, а также выявления типа и вида нарушения кровоснабжения. Ввиду того что ОНМЗК обнаруживается приблизительно в 11–20% предполагаемых случаев, ее результаты также важны для диагностики иных, клинически похожих заболеваний [25, 26]. При любой внезапной, необычной или интенсивной боли в животе, в том числе и у молодых пациентов, прежде всего необходимо исключить ОНМЗК с применением экстренной многофазной контрастной КТ брюшной полости. Пациенты должны находиться в положении лежа на спине для получения срезов от купола диафрагмы до лобкового сочленения с последующим обязательным многоплоскостным просмотром [27, 28].

Нативная фаза необходима в дополнении к постконтрастным фазам для четкого определения отсутствия контрастного усиления стенки кишки при снижении или отсутствии кровотока с ее ишемическим повреждением, что повышает диагностическую точность. Нативная КТ всегда должна выполняться только с учетом последующего контрастного усиления, поскольку выполнение только нативной КТ связано с ошибочной и запоздалой диагностикой ОНМЗК [28, 29]. Определено, что применение двухэнергетической КТ позволяет фиксировать минимальные нарушения контрастного усиления стенки кишечника [30–32].

Пероральные контрастные вещества не рекомендуются в данных случаях, поскольку они затрудняют анализ изображений и могут вызывать артефакты, затрудняющие визуализацию мелких сосудов. Распространение контраста при острых процессах в животе часто происходит медленно, в том числе на фоне непроходимости кишечника [33].

КТ с получением артериальной и портальной постконтрастных фаз обязательна для диагностики ОНМЗК. Риск повреждения почек контрастным веществом не должен служить противопоказанием к КТ с болюсным контрастным усилением при подозрении на ОНМЗК. Пациентам с высоким риском повреждения почек рекомендуется предварительная и последующая гидратация. Ряд авторов считают, что снижение объема вводимого контрастного вещества недопустимо [17]. Для получения артериальной фазы рекомендуется применение болюс-трекинга вместо запуска сканирования с фиксированной задержкой. Рекомендуемый порог для запуска находится на уровне 120 HU. Получение портальной фазы рекомендуется выполнять через 50 секунд после получения артериальной фазы [27].

Р.С. Жо и соавт. (2018) отмечают, что применение альтернативной методики разделения болюсного введения с двумя болюсами, разделенными во времени, позволяет получить за одно сканирование информацию об артериях и венах, обеспечивая высокую диагностическую точность с уменьшением эффективной дозы пациента [34]. Данная методика не подвергалась авторами сравнению с многофазной. Проведенные сравнения касаются только методики с получением портальной фазы, которая имеет меньшую диагностическую точность по сравнению с многофазной. Чувствительность КТ в диагностике ОНМЗК,

по данным различных авторов, составляет от 40 до 92%. Специфичность КТ в диагностике ОНМЗК высока и имеет меньшую вариабельность и разброс 89–100% [35–37].

КТ-признаки ОНМЗК могут быть разделены на три категории: прямые, косвенные и сопутствующие. Прямые признаки ОНМЗК связаны с наличием тромбов или эмболов в брыжеечных артериях. В случае артериальной причины ОНМЗК такие тромбы или эмболы встречаются в 94% случаев, а в случае венозной причины – в 100% случаев. Косвенные признаки ОНМЗК связаны с различными последствиями повреждения кишечной стенки. Газ в толще стенки кишки может быть обнаружен в 22–73% случаев, в системе портальной и брыжеечной венозной сети – в 5–86% случаев. Вздутие кишки встречается в 14–100% случаев, паралитический илеус – в 13% случаев. Также могут наблюдаться локальный или диффузный отек кишечной стенки (26–91%), отек брыжейки (43–88%), стаз в венозной системе (14%) и асцит (до 75% случаев). Сопутствующие признаки ОНМЗК включают зоны гипоперфузии и инфаркты паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Также может быть обнаружен атеросклероз брюшной аорты и ее ветвей. Косвенные и сопутствующие признаки легко визуализируемы и помогают в постановке диагноза ОНМЗК [23, 36, 38].

Прямым признаком наличия окклюзирующего тромба или эмбола в просвете артерии является симптом «отсеченного сосуда», контрастированный просвет которого резко заканчивается с отсутствием контрастирования просветов дистальных ветвей на фоне расширения ВБА. Этому может сопутствовать сужение диаметра ВБА в виде проявления снижения венозного возврата, визуализируемого как превалирование диаметра брыжеечной артерии над диаметром верхней брыжеечной вены (ВБВ) (диаметр ВБВ/диаметр ВБА < 1) [3]. У пациентов старше 70 лет артериальный тромбоз стенозированной брыжеечной артерии встречается в 20–35% случаев, являясь основной причиной ОНМЗК [6]. Как правило, в 80% этих случаев присутствует не диагностированная предварительно хроническая мезентериальная ишемия.

Расслоение стенки артерий на фоне расслоения аорты и васкулит встречаются менее чем у 5% пациентов с ОНМЗК [5]. Прямым симптомом является визуализация линейного дефекта внутрипросветного контрастного заполнения, представляющего собой лоскут, отделяющий истинный просвет от ложного. Как правило, расслоение артерий не приводит к острому ишемическому инфаркту стенки кишки. Более редкими причинами ОНМЗК являются фиброзная дисплазия или сегментарный артериальный медиолизис [39, 40].

Неокклюзионные эмболы визуализируются как эксцентрические внутрипросветные или центральные дефекты заполнения с сохраненным пониженным периферическим контрастированием – симптом «кольца». Безусловно, мелкие эмболы в просветах мелких артериальных ответвлений трудно определимы [19]. В таких случаях наличие участков инфаркта в других органах: почках, селезенке, печени – могут косвенно свидетельствовать о возможности неокклюзионной эмболии кишечных артерий. КТ позволяет визуализировать спавшуюся нижнюю полую вену, узкие кишечные вены, нарушения контрастирования или стенозы ВБА и ее ветвей, а также нарушение заполнения кишечных аркад и интрамуральных сосудов

[41, 42]. При наличии неокклюзирующей ишемии кишки диаметр ВБА в среднем уменьшается на 2 мм [43].

Мезентериальный венозный тромбоз составляет приблизительно 5–20% случаев ОНМЗК. Пациентами чаще являются женщины, примерно у половины из них в анамнезе имеется тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии. Хроническая венозная окклюзия проявляется в виде суженных и атрофированных сосудов [44, 45]. Тромбоз нижней брыжеечной вены и венозная ишемия толстой кишки встречаются крайне редко. Следует также отметить, что изолированные тромбы в ВБВ обычно являются недостаточной причиной ишемии кишечника. Однако чем дистальнее венозный тромбоз, тем анатомически меньше коллатералей и тем выше риск необратимой ишемии [46].

Картина расширения петель кишечника является признаком необратимых изменений при остром нарушении мезентериального кровотока [19]. Кроме того, наличие газа в системе воротной вены свидетельствует о поздней стадии ишемии и запущенных случаях острого нарушения мезентериального кровотока с распространенным некрозом кишечника [47]. Важно отметить, что в таких ситуациях, в отличие от пневмобилии, пузырьки газа могут достигать субкапсулярных отделов печени и визуализироваться в них. Более характерным и указывающим на венозный мезентериальный тромбоз симптомом является утолщение стенки толстой или тонкой кишки. Этот симптом характеризуется отеком, охватывающим кишечную стенку по всей окружности [23].

КТ-картина расширения петель кишечника, отека стенки кишки, застоя и отека брыжейки, асцита также может быть признаком ишемии и некроза кишечника у больных с тонкокишечной непроходимостью. Отсутствие или снижение контрастного усиления артерий, обеспечивающих кровоснабжение кишечника, может указывать на высокий риск инфаркта кишки [48].

Нормальная толщина стенки оптимально растянутого сегмента тонкой кишки колеблется от 1 до 5 мм и зависит от степени растяжения просвета. Сравнение утолщения стенки кишки между аналогичными сильно растянутыми сегментами важно, поскольку стенки при растяжении становятся тоньше [49]. По результатам нашего исследования, среднее значение толщины стенки тонкой кишки в норме составляет  $3,1 \pm 1,2$  мм [50].

Повышенная проницаемость поврежденных сосудов вызывает отек слизистой оболочки кишки, обычно обратимый, и приводит к утолщению стенки. Чувствительность этого признака колеблется от 38 до 88%, специфичность достигает 72% [49, 51]. Симптом утолщения стенки кишки встречается чаще при венозном генезе ОНМЗК вследствие кровоизлияния в стенку или отека вследствие венозного застоя [52]. В то же время истончение стенки кишки обычно встречается в случаях артериальной окклюзии, при этом стенка кишки обычно имеет вид «тонкой бумаги», что обусловлено потерей мышечного тонуса кишки вследствие разрушения интрамуральных нервов, вызывающего адинамическую непроходимость. Специфичность симптома «истончения» составляет 88% при низкой (40%) чувствительности с плохим согласованием между анализирующими специалистами [50, 51]. Однако истончение стенки кишки является ранним и наводящим признаком при неокклюзионном характере ОНМЗК [53].

Повышение средней плотности стенки тонкой кишки, в норме составляющее 10–20 HU, а в исследованной нами

группе из 358 пациентов составившее 40–55 HU, обладает высокой специфичностью (90–98%), но имеет низкую (5–18%) чувствительность для диагностики ОНМЗК [35, 50, 54]. Данная ситуация обусловлена тем, что повышение средней плотности стенки может быть результатом геморрагического инсульта, вызванного экстравазацией крови из поврежденных сосудов во время реперфузии, а также венозного тромбоза. В отличие от нативно гиперденсивной стенки на фоне кровоизлияния, реперфузия визуализируется как гиперденсивность участка стенки кишки после контрастного усиления.

Симптом пониженного контрастного усиления обладает специфичностью и чувствительностью в диапазоне от 50 до 100% и от 18 до 92% соответственно [35, 50, 54, 55]. Он является важным постконтрастным КТ-признаком ОНМЗК, отображая уменьшение или отсутствие притока артериальной крови к стенке кишки. До настоящего времени нет четкого обоснования точности определения симптома пониженного контрастного усиления методом количественной или качественно-визуализационной оценки, используемой большинством специалистов, с сопоставлением измененного с остальными участками кишки [48, 56]. Пониженное контрастное усиление стенки в основном наблюдается у больных с гиповолемическим шоком, в некоторых случаях обуславливающим ОНМЗК и ишемию кишки.

Парадоксальное гиперконтрастирование слизистой оболочки с подслизистым отеком выявляет картину «кишечного шока», при котором происходят вазоконстрикция и снижение перфузии пораженной стенки кишки. Проницаемость стенки кишки нарушается из-за гипоксии, вызывающей интерстициальный отек и повышенное накопление контрастного вещества в слизистой оболочке на фоне утолщения подслизистого слоя стенки [48, 57].

Наружный диаметр тонкой кишки в норме достигает  $24,8 \pm 1,4$  мм [50]. Расширенные, заполненные жидкостью петли тонкой кишки диаметром более 25 мм часто встречаются при ОНМЗК (50–91% пациентов) и вызваны либо необратимой трансмуральной ишемией, либо рефлекторным прерыванием перистальтики кишечника, что вызывает трансудацию ликвора в просвет кишки [44, 58]. Чувствительность и специфичность симптома дилатации кишки сильно варьиабельны – 39–67% и 29–81% соответственно [50, 54, 56]. При этом, если не выявлено нарушения проходимости сосудов, то расширение кишки при ОНМЗК можно ложно диагностировать как механическую непроходимость кишечника [44].

Кишечный пневматоз, определяемый наличием пузырьков газа в стенке на фоне повреждения слизистой оболочки с проникновением газа в стенку, а далее в нижнюю брыжеечную вену и в портальную венозную систему, является высокоспецифичным признаком при подозрении на ОНМЗК и инфаркт кишки, со специфичностью 81–100% [32, 46]. Пневматоз стенки связан не только с ОНМЗК, являясь следствием воспалительных или инфекционных заболеваний кишечника, заболеваний соединительной ткани и ятрогенных повреждений, повышения внутрипросветного давления при бронхообструкции или сочетания факторов [57].

Асцит и уплотнение брыжеечного жира связаны с трансудацией, вызванной процессом реперфузии, повышенным брыжеечным венозным давлением и возможной суперинфекцией ишемизированной кишки. Уплотнение

брыжеечного жира встречается как при артериальных, так и при венозных причинах ОНМЗК при наличии реперфузии [33]. Этот симптом имеет высокую чувствительность, обладая низкой специфичностью [35, 50, 58, 59].

Ишемический колит (ИК) подразделяется на правосторонний и левосторонний. Правосторонний ИК имеет худший прогноз ввиду более высокой частоты окклюзии, левосторонний ИК является результатом микрососудистого поражения и нарушения кровотока по НБА [60–63]. Правосторонний ИК взаимосвязан с острой мезентериальной ишемией и в 90% случаев является сегментарным. В редких случаях сегментарный правосторонний колит носит псевдоопухолевый характер [64, 65]. Таким образом, при наличии необычной КТ-картины правостороннего колита необходим тщательный анализ контрастированного просвета ВБА и ее дистальных ветвей. Ввиду того что эмболический инфаркт почки или селезенки встречается в 50% случаев окклюзий ВБА, его наличие повышает уверенность в ишемическом поражении правой половины толстой кишки [43].

Для КТ-дифференцировки ранней и поздней фаз ОНМЗК используют три признака: наличие органной недостаточности (клинический признак), повышенный уровень лактата натрия крови (лабораторный признак) и наличие некроза (визуализационный признак) [66, 67]. Когда ни один из этих признаков не отмечен, острая ишемия кишечника считается ранней. При наличии одного из этих признаков фаза ОНМЗК считается поздней. Предположение о некрозе стенки, помимо отображения и констатации фактов сосудистой аномалии и ишемического повреждения, является не менее важным. Ввиду низкой специфичности признаков некроза стенки кишки для увеличения достоверности суждения необходимо учитывать наличие и ассоциацию следующих признаков: пневмоперитонеум вследствие трансмурального некроза; пневматоз стенки кишки, особенно в сочетании с наличием газа в системе портальной вены; расширение петли кишки, взаимосвязанное с трансмуральным некрозом в 64% случаев отсутствия адекватного контрастного усиления стенки кишки [44, 66–69].

### Заключение

ОНМЗК является сложной для клинической диагностики проблемой с высокой летальностью или инвалидизацией при запоздалой диагностике и положительным прогнозом в большинстве случаев раннего выявления, флагманом которого является многофазная КТ живота с болюсным контрастным усилением. Многофазная КТ должна быть методом выбора при подозрении на ОНМЗК и является методом прогностической оценки жизнеспособности стенки кишечника, а также методом определения показаний для резекции кишки или проведения реваскуляризации. При КТ-оценке ОНМЗК необходимо учитывать как прямые (визуализация «обрыва» мезентериального сосуда, тромба или элемента диссекции в просвете), так и косвенные и сопутствующие признаки (изменение толщины стенки, пониженное или повышенное контрастное усиление стенки кишки, газ в стенке кишки и в системе портальной вены, асцит или пневмоперитонеум, нативная гиперденсивность стенки кишки, «мутная брыжейка» и отек брыжейки, пневматоз кишечника и дилатация, инфаркты внутренних органов, аневризма аорты). При этом косвенные и сопутствующие признаки являются легко

определяемыми и решающими для направления пациента врачом лучевой диагностики на анализ сосудов кишечника, опосредованно способствуя повышению качества диагностики. Последующее после диагностики ОНМЗК доскональное изучение мезентериальных артерий и вен позволяет четко определить его причину и выбрать лечение, адекватное клинической ситуации.

### Литература

1. Fidelman N. et al. ACR Appropriateness criteria radiologic management of mesenteric ischemia // *J Am Coll Radiol.* – 2017. – V. 14. – P. 266–271. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.02.014.
2. Hawthorn B.R. et al. Acute mesenteric ischaemia: imaging and intervention // *Clin Radiol.* – 2020. – V. 75. – № 5. – P. 398.e19–398.e28. DOI: 10.1016/j.crad.2019.06.001.
3. Kanasaki S. et al. Acute mesenteric ischemia: multidetector CT findings and endovascular management // *Radiographics.* – 2018. – V. 38. – № 3. – P. 945–961. DOI: 10.1148/rg.2018170163.
4. Ярошук С.А. и др. Острая мезентериальная ишемия: подходы к диагностике и оперативному лечению // *Медицина в Кузбассе.* – 2018. – Т. 2. – № 17. – С. 35–42. [Yaroshchuk S.A. et al. Acute mesenteric ischemia: approaches to diagnosis and surgical treatment // *Medicine in Kuzbass.* – 2018. – V. 2. – № 17. – P. 35–42. In Russian]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35211746/html/>.
5. Clair D.G. et al. Mesenteric ischemia // *N Engl J Med.* – 2016. – V. 374. – № 10. – P. 959–968. DOI: 10.1056/NEJMra1503884.
6. Jagielski M. et al. Challenges encountered during the treatment of acute mesenteric ischemia // *Gastroenterol Res Pract.* – 2020. – P. 1–9. DOI: 10.1155/2020/5316849.
7. Copin P. et al. Acute mesenteric ischemia: a critical role for the radiologist // *Diagn Interv Imaging.* – 2018. – V. 99. – № 3. – P. 123–134. DOI: 10.1016/j.diii.2018.01.004.
8. Mastoraki A. et al. Mesenteric ischemia: pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2016. – V. 7. – № 1. – P. 125–130. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.125.
9. Хрипун А.И. и др. Венозная форма острого нарушения мезентериального кровообращения: диагностика и лечение // *Хирургия.* – 2017. – Т. 12. – С. 95–102. [Hripun A.I. et al. Venous form of acute mesenteric circulation disorder: diagnosis and treatment // *Surgery.* – 2017. – V. 12. – P. 95–102. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia20171295-102.
10. Ajay S. et al. Acute mesenteric ischemia: current multidisciplinary approach // *J Cardiovasc Surg.* – V. 58. – P. 339–350. DOI: 10.23736/S0021-9509.16.09751-2.
11. Yildirim D. et al. Prognostic factors in patients with acute mesenteric ischemia // *Turk J Surg.* – 2020. – V. 33. – P. 104–109. DOI: 10.5152/UCD.2016.3534.
12. Zientara A. et al. Interdisciplinary approach in emergency revascularization and treatment for acute mesenteric ischemia // *BMC Surgery.* – 2021. – V. 21. – № 2. – P. 21. DOI: 10.1186/s12893-021-01102-9.
13. Острые нарушения мезентериального кровообращения. Инфаркт кишечника: руководство по не-

- отложной хирургии. Под ред. В.С. Савельева. – М.: Триада X. – 2014. – С. 281–302. [Acute disorders of mesenteric circulation. Intestinal infarction: a guide to emergency surgery. Ed. by V.S. Savelyev. – М.: Triada X. – 2014. – P. 281–302. In Russian].
14. Покровский А.В. и др. Острая мезентериальная непроходимость. Клиническая ангиология. Под ред. А.В. Покровского. Том 2. – М.: Медицина. – 2004. – С. 626–645. [Pokrovsky A.V. et al. Acute mesenteric obstruction. Clinical angiology. Ed. by A.V. Pokrovsky. V. 2. – М.: Medicine. – 2004. – P. 626–645. In Russian].
  15. Sartini S. et al. Duplex ultrasound in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia: a longitudinal cohort multicentric study // *Eur J Emerg Med.* – 2017. – V. 24. – № 6. – P. 21–26. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000378.
  16. Van Beers B.E. et al. Vascular lesions of the liver and gastrointestinal tract // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2002. – V. 65. – № 4. – P. 226–229.
  17. Luther B. et al. The acute mesenteric ischemia – not understood or incurable? // *Zentralbl Chir.* – 2002. – V. 127. – № 8. – P. 674–684. DOI: 10.1055/s-2002-33574.
  18. De Agustin J.C. et al. The early diagnosis of intestinal ischemia by gammagraphic study // *Cir Pediatr.* – 1991. – V. 4. – № 2. – P. 91–95.
  19. Lee S. et al. Computed tomography evaluation of gastrointestinal bleeding and acute mesenteric ischemia // *Radiol Clin North Am.* – 2013. – V. 51. – P. 29–43. DOI: 10.1016/j.rcl.2012.09.003.
  20. Mazzei M.A. et al. Computed tomographic evaluation of mesentery: diagnostic value in acute mesenteric ischemia // *J Comput Assist Tomogr.* – 2012. – V. 36. – № 1. – P. 1–7. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31823b4465.
  21. Shih M.C. et al. CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 2. Normal findings and complications after surgical and endo-vascular treatment // *Am J Roentgenol.* – 2007. – V. 188. – № 2. – P. 462–471. DOI: 10.2214/AJR.05.1168.
  22. Darren B. et al. Magnetic resonance of the small bowel: how to do it // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2020. – V. 28. – P. 17–30. DOI: 10.1016/j.mric.2019.08.002.
  23. Mazzei M.A. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery: a brief radiological commentary // *World J Emerg Surg.* – 2018. – V. 7. – P. 13–34. DOI: 10.1186/s13017-018-0197-y.
  24. Van Beers B.E., Lock G. Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2002. – V. 65. – № 4. – P. 220–225.
  25. Gopee-Ramanan P. et al. Utility of biphasic multi-detector computed tomography in suspected acute mesenteric ischemia in the emergency department // *Emerg Radiol.* – 2019. – V. 26. – P. 523–529. DOI: 10.1007/s10140-019-01698-9.
  26. Henes F.O. et al. CT angiography in the setting of suspected acute mesenteric ischemia: prevalence of ischemic and alternative diagnoses // *Abdom Radiol (NY).* – 2017. – V. 42. – P. 1152–1161. DOI: 10.1007/s00261-016-0988-0.
  27. Garzelli L. et al. Contrast-Enhanced CT for the diagnosis of acute mesenteric ischemia // *AJR.* – 2020. – V. 215. – P. 29–38. DOI: 10.2214/AJR.19.22625.
  28. Chuong A.M. et al. Assessment of bowel wall enhancement for the diagnosis of intestinal ischemia in patients with small bowel obstruction: value of adding unenhanced CT to contrast-enhanced CT // *Radiology.* – 2016. – V. 280. – P. 98–107. DOI: 10.1148/radiol.2016151029.
  29. Wadman M. et al. Impact of MDCT with intravenous contrast on the survival in patients with acute superior mesenteric artery occlusion // *Emerg Radiol.* – 2010. – V. 17. – P. 171–178. DOI: 10.1007/s10140-009-0828-4.
  30. Potretzke T.A. et al. Early small-bowel ischemia: dual-energy CT improves conspicuity compared with conventional CT in a swine model // *Radiology.* – 2015. – V. 275. – P. 119–126. DOI: 10.1148/radiol.14140875.
  31. Murray N. et al. Dual-energy CT in evaluation of the acute abdomen // *Radiographics.* – 2019. – V. 39. – P. 264–286. DOI: 10.1148/rg.2019180087.
  32. Nakhaei M. et al. Split-bolus CTA for mesenteric ischemia with a single scan opacifying arterial and mesenteric venous systems // *Eur Radiol.* – 2020. – V. 30. – № 7. – P. 3987–3995. DOI: 10.1007/s00330-020-06769-x.
  33. Mazzei M.A. et al. Nonocclusive mesenteric ischaemia: think about it // *Radiol Med (Torino).* – 2015. – V. 120. – P. 85–95. DOI: 10.1007/s11547-014-0460-6.
  34. Jo P.C. et al. Split-bolus single scan CTA for evaluation of mesenteric ischemia // *Abdom Radiol (NY).* – 2018. – V. 43. – P. 1368–1378. DOI: 10.1007/s00261-017-1333-y.
  35. Copin P. et al. Inter-reader agreement of CT features of acute mesenteric ischemia // *Eur J Radiol.* – 2018. – V. 105. – P. 87–95. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.05.027.
  36. Yikilmaz A. et al. Value of multislice computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia // *Eur J Radiol.* – 2011. – V. 80. – № 2. – P. 297–302. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.016.
  37. Zandrino F. et al. Assessment of patients with acute mesenteric ischemia: multislice computed tomography sings and clinical performance in a group of patients with surgical correlation // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2006. – V. 52. – № 3. – P. 317–325.
  38. McLeod R. et al. Biphasic computed tomography with mesenteric evaluation of acute mesenteric ischemia // *Can J Surg.* – 2005. – V. 48. – № 6. – P. 491–493.
  39. Akuzawa N. et al. Spontaneous isolated dissection of the superior mesenteric artery and aneurysm formation resulting from segmental arterial mediolysis: a case report // *Diagn Pathol.* – 2017. – V. 12. – № 1. – P. 74. DOI: 10.1186/s13000-017-0664-x.
  40. Naidu S.G. et al. Segmental arterial mediolysis: abdominal imaging of and disease course in 111 patients // *AJR.* – 2018. – V. 210. – P. 899–905. DOI: 10.2214/AJR.17.18309.
  41. Wasnik A. et al. Multidetector CT imaging in mesenteric ischemia: pearls and pitfalls // *Emerg Radiol.* – 2011. – V. 18. – P. 145–156. DOI: 10.1007/s10140-010-0921-8.
  42. Woodhams R. et al. Usefulness of multidetector-row CT (MDCT) for the diagnosis of non-occlusive

- mesenteric ischemia (NOMI): assessment of morphology and diameter of the superior mesenteric artery (SMA) on multi-planar reconstructed (MPR) images // *Eur J Radiol.* – 2010. – V. 76. – P. 96–102. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.05.012.
43. Pérez-García C. et al. Non-occlusive mesenteric ischaemia: CT findings, clinical outcomes and assessment of the diameter of the superior mesenteric artery // *Br J Radiol.* – 2018. – V. 91. – № 1081. – P. 20170492. DOI: 10.1259/bjr.20170492.
44. Obmann M.M. et al. Dual-energy CT of acute bowel ischemia // *Abdom Radiol (NY).* – 2022. – V. 47. – № 5. – P. 1660–1683. DOI: 10.1007/s00261-021-03188-4.
45. Chang K.C. et al. Nephrotic syndrome complicated with acute mesenteric ischemia // *Am J Emerg Med.* – 2011. – V. 29. – P. 243.e1–243.e3. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.03.009.
46. Arroja B. et al. Acute mesenteric ischemia // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2010. – № 5. – P. 327–328. DOI: 10.4321/s1130-01082010000500007.
47. Davarpanah A.H. et al. Many faces of acute bowel ischemia: overview of radiologic staging // *Insights Imaging.* – 2021. – V. 12. – № 56. – P. 1–25. DOI: 10.1186/s13244-021-00985-9.
48. Macari M. et al. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation // *AJR.* – 2001. – V. 176. – P. 1105–1116. DOI: 10.2214/ajr.176.5.1761105.
49. Barrett T. et al. Multidetector CT findings in patients with mesenteric ischaemia following cardiopulmonary bypass surgery // *Br J Radiol.* – 2013. – V. 86. – P. 2013027. DOI: 10.1259/bjr.20130277.
50. Егоров А.А. и др. Норма отображения тонкой кишки при компьютерной томографии // *Медицинская визуализация.* – 2020. – Т. 24. – № 3. – С. 54–62. [Egorov A.A. et al. The norm of displaying the small intestine in computed tomography // *Medical imaging.* – 2020. – V. 24. – № 3. – P. 54–62. In Russian]. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-54-62.
51. Kim J.Y. et al. Intestinal infarction secondary to mesenteric venous thrombosis: CT-pathologic correlation // *J Comput Assist Tomogr.* – 1993. – V. 17. – P. 382–385. DOI: 10.1097/00004728-199305000-00008.
52. Versyck G. Nonocclusive mesenteric ischemia: two case reports and a short review of the literature // *Acta Chir Belg.* – 2018. – V. 118. – P. 392–397. DOI: 10.1080/00015458.2017.1408280.
53. Schieda N. et al. Triphasic CT in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia // *Eur Radiol.* – 2013. – V. 23. – P. 1891–1900. DOI: 10.1007/s00330-013-2797-y.
54. Wang X. et al. Outcomes and clinical characteristics of transmural intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia // *Scand J Gastroenterol.* – 2019. – V. 54. – P. 953–959. DOI: 10.1080/00365521.2019.1646800.
55. Jang K.M. et al. Diagnostic performance of CT in the detection of intestinal ischemia associated with small-bowel obstruction using maximal attenuation of region of interest // *AJR.* – 2010. – V. 194. – P. 957–963. DOI: 10.2214/AJR.09.2702.
56. Mirvis S.E. et al. Diffuse small-bowel ischemia in hypotensive adults after blunt trauma (shock bowel): CT findings and clinical significance // *AJR.* – 1994. – V. 163. – P. 1375–1379. DOI: 10.2214/ajr.163.6.7992732.
57. Segatto E. et al. Acute small bowel ischemia: CT imaging findings // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2003. – V. 24. – № 5. – P. 364–376. DOI: 10.1016/s0887-2171(03)00074-x.
58. Barmase M. et al. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia // *Eur J Radiol.* – 2011. – V. 80. – P. e582–e587. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.09.015.
59. Moschetta M. et al. Multi-detector CT features of acute intestinal ischemia and their prognostic correlations // *World J Radiol.* – 2014. – V. 6. – P. 130–138. DOI: 10.4329/wjr.v6.i5.130.
60. Guzmán-Argüello G. et al. Intestinal cystic pneumatosis: a rare entity // *Int J Res Med Sci.* – 2022. – V. 10. – P. 2651. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20222875.
61. O'Neill S. et al. Predictors of severity in ischaemic colitis // *Int J Colorectal Dis.* – 2012. – V. 27. – № 2. – P. 187–191. DOI: 10.1007/s00384-011-1301-x.
62. Ten Heggeler L.B. et al. Colon ischemia: right-sided colon involvement has a different presentation, etiology and worse outcome. A large retrospective cohort study in histology proven patients // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2017. – V. 31. – № 1. – P. 111–117. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.12.004.
63. Balthazar E.J. et al. Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases // *Radiology.* – 1999. – V. 211. – № 2. – P. 381–388. DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma28381.
64. Turki M. et al. A rare presentation of isolated right colon ischemia: the mass-forming variant // *Cureus.* – 2021. – V. 13. – № 1. – P. e13028. DOI: 10.7759/cureus.13028.
65. Nuzzo A. et al. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: prospective study from an Intestinal Stroke Center // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – V. 112. – № 4. – P. 597–605. DOI: 10.1038/ajg.2017.38.
66. Gopee-Ramanan P. et al. Utility of biphasic multi-detector computed tomography in suspected acute mesenteric ischemia in the emergency department // *Emerg Radiol.* – 2019. – V. 26. – № 5. – P. 523–529. DOI: 10.1007/s10140-019-01698-9.
67. Della Seta M. et al. Pneumatosis intestinalis and porto-mesenteric venous gas: a multicenter study // *BMC Med Imaging.* – 2021. – V. 21. – № 1. – P. 129. DOI: 10.1186/s12880-021-00651-y.
68. Giulio F. et al. Unusual computed tomography findings of gas in the superior mesenteric artery system with no signs of porto-mesenteric venous gas in a case of acute mesenteric ischemia // *Radiol Case Rep.* – 2022. – V. 17. – № 7. – P. 2568–2572. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.04.037.
69. Amouei M. et al. Imaging of intestinal vasculitis focusing on MR and CT enterography: a two-way street between radiologic findings and clinical data // *Insights Imaging.* – 2022. – V. 13. – № 143. – P. 1–29. DOI: 10.1186/s13244-022-01284-7.

**ПЕРВИЧНАЯ ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОД МАСКОЙ СИНДРОМА  
ПРИБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА**А.В. Котовская<sup>1\*</sup>, А.В. Девяткин<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва**PRIMARY HERPESVIRUS INFECTION UNDER THE MASK OF ACQUIRED  
IMMUNODEFICIENCY SYNDROME**A.V. Kotovskaya<sup>1\*</sup>, A.V. Devyatkin<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: doc.KotovskayaAV@yandex.ru

**Аннотация**

Представлен клинический случай тяжелого течения первичной герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) первого типа, под клинической маской приобретенного иммунодефицита. В клинику на пятый день от начала болезни поступил 24-летний мужчина с диагнозом «лихорадка неизвестного генеза». Течение болезни сопровождалось фебрильной температурой, нарастающей интоксикацией, гингивостоматитом, фаринготонзиллитом, лимфаденитом. Обследование и лечение пациента проводили согласно протоколу, утвержденному при лихорадках неясного генеза. Взяты посевы крови, мочи, мазок отделяемого со слизистой носоглотки, также пациент был обследован на энтеровирусную инфекцию, ВПГ первого и второго типов, цитомегаловирус человека, вирус Эпштейна – Барр, герпесвирус шестого типа. На девятые сутки болезни появились боль в животе, тошнота, рвота непереваренной пищей с прожилками алой крови. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлен выраженный кандидозный эзофагит. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) показала ВПГ первого типа, все остальные исследования – отрицательные результаты. Ранее ВПГ не болел, ДНК ВПГ первого типа в крови не обнаружены. Атипичная симптоматика и затяжное течение простого герпеса указывали на наличие иммунодефицитного состояния, поэтому было проведено исследование иммунного статуса с оценкой клеточного и гуморального иммунитета, определение РНК вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) больного в экспертной лаборатории, а также ПЦР на ВИЧ и ВПГ у близкого окружения пациента. Все результаты на инфекции – отрицательные, показатели клеточного звена иммунитета больного – в пределах нормы, выявлен только сниженный уровень сывороточных IgM. Противовирусная и противогрибковая терапия способствовала быстрому клиническому выздоровлению. Через несколько месяцев после выздоровления в крови были обнаружены IgG-антитела к ВПГ первого типа. Все это подтвердило ведущую роль первичной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ первого типа, в формировании кратковременного гуморального иммунодефицита, на фоне которого и развился распространенный кандидоз полости рта и пищевода.

**Ключевые слова:** первичная герпесвирусная инфекция, вирус простого герпеса первого типа, синдром приобретенного иммунодефицита, оппортунистические инфекции, герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит, кандидозный эзофагит.

**Abstract**

A clinical case of severe course of primary herpesvirus infection caused by herpes simplex virus (HSV) type 1 under the clinical mask of acquired immunodeficiency is presented. A 24-year-old man was admitted to the hospital with diagnosis “fever of unknown origin” on day 5 after the onset of the disease. The patient suffered of febrile fever, increasing intoxication, gingivostomatitis, pharyngotonsillitis, and lymphadenitis. He was examined and treated according to the approved protocol for fevers of unknown origin. Cultures of blood, urine, and smears of nasopharyngeal mucous were taken. The patient was also tested for enterovirus infection, HSV types 1 and 2, human cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, herpes viruses of type 6. On day 9 of the disease, abdominal pain, nausea, and vomiting with undigested food streaked with scarlet blood appeared. Esophagogastroduodenoscopy revealed severe candidal esophagitis. Polymerase chain reaction (PCR) revealed HSV type 1, all other tests were negative. Earlier, the patient had never had any HSV problems, HSV DNA type 1 was not detected in the blood. Atypical symptoms and long-lasting course of herpes simplex indicated some immunodeficiency process. So, it was decided to closely examine the patient’s immune status, namely, to assess cellular and humoral immunity, to test patient’s HIV RNA in an expert laboratory, as well as to make HIV and HSV PCR tests of patient’s close surrounding. All results in testing these infections were negative, patient’s cellular immunity indicators were within normal limits, the only serum IgM was reduced. The prescribed antiviral and antifungal therapy brought the rapid clinical recovery. A few months later after the recovery, IgG antibodies to HSV type 1 were detected in the blood. All this confirmed the leading role of primary herpes virus infection caused by HSV type 1 in the formation of a short-term humoral immunodeficiency which caused widespread candidiasis in the oral cavity and esophagus.

**Keywords:** primary herpes virus infection, herpes simplex virus type 1, immunodeficiency syndrome, opportunistic infections, herpetic gingivostomatitis and pharyngotonsillitis, candidal esophagitis.

**Ссылка для цитирования:** Котовская А.В., Девяткин А.В. Первичная герпесвирусная инфекция под маской синдрома приобретенного иммунодефицита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 4: 91–94.

В настоящее время отмечается широчайшая распространенность герпесвирусов в популяции – по данным вирусологических и серологических исследований, результатам исследований с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), к исходу третьего года жизни более 80% детей инфицированы различными видами герпесвирусов. У школьников частота инфицирования составляет около 90%, у взрослых – более 90% [1–3].

Простой герпес (*Herpes simplex*) – широко распространенная антропонозная вирусная болезнь, вызываемая герпесвирусами первого и второго типов, с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя. Доказаны также воздушно-капельный, трансфузионный, трансплантационный и трансплацентарный пути передачи инфекции. Заболевание характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек, глаз, нервной, мочеполовой и других систем, внутренних органов, склонностью к хроническому рецидивирующему течению [4–7].

При снижении иммунореактивности организма (супрессии иммунного ответа), в сильных стрессовых ситуациях герпесвирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями течению основного заболевания [8–10].

У людей с иммуносупрессией возможна реактивация вирусного процесса, и течение любого острого инфекционного заболевания может быть более тяжелым и длительным, вплоть до летального исхода. Инфицирование и заболевание в раннем возрасте чаще протекают в стертой или более легкой форме. У лиц старшего возраста при первичном инфицировании отмечаются более тяжелое течение и нетипичные клинические проявления [11–15].

Представляем редкое клиническое наблюдение случая тяжелого течения первичной герпесвирусной инфекции (ГВИ), вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) первого типа, под клинической маской приобретенного иммунодефицита.

В инфекционный стационар поступил пациент Г., 24 лет, с направительным диагнозом: «R50 – лихорадка неясного генеза. Лимфаденит».

Из анамнеза известно, что в подростковом возрасте присутствовали бронхообструктивный синдром, аллергическая реакция на неустановленный агент, по поводу чего получал терапию Сингуляром и Эриусом.

За пять дней до госпитализации пациент перенес сильный стресс, приведший к нестабильному психоэмоциональному состоянию, что, по мнению пациента, и явилось причиной болезни. На следующий день после стресса появились первые симптомы в виде слабости, быстрой утомляемости, увеличения лимфатических узлов, болезненных при пальпации. В последующие дни отмечалась фебрильная температура тела 38.5–39.2 °С, которая плохо купировалась антипиретиками. Также присоединилась выраженная слабость, отмечался частый непродуктивный, приступообразный кашель.

На шестые сутки заболевания госпитализирован в инфекционный стационар. При поступлении: состояние средней тяжести, в сознании; положение активное; рост – 185 см; вес – 85 кг; температура тела – 37.6 °С; кожные покровы физиологической окраски, высыпаний нет, сухие, тургор сохранен; подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации: подчелюстные, плотные до 1.0–2.0 см, болезненные при пальпации. Опорно-двигательный аппарат: мышцы развиты удовлетворительно. Кости не деформированы, безболезненны при ощупывании и поколачивании. Суставы не деформированы, гиперемии с повышением местной температуры нет, болезненности в покое и при движениях нет. Дыхание через нос свободное. Число дыханий в минуту – 18. Дыхание при аускультации жесткое во всех отделах легких, побочные дыхательные шумы

единичные, сухие, свистящие. При аускультации сердца тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются. Частота пульса – 84 в минуту, ритм правильный. Язык розового цвета, слегка обложен белесоватым налетом. На слизистых ротовой полости – единичные афты. Задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины 0–1-й степени, без наложений. Живот правильной формы, симметричный, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Пальпация печени безболезненная, нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. Стул регулярный (последний двое суток назад – плохо ест), плотной консистенции. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальные знаки отсутствуют, функция черепно-мозговых нервов не нарушена. Парезов мышц нет. Расстройства координации нет.

Обследование пациента проводили согласно протоколу, утвержденному при лихорадках неясного генеза. В первые сутки госпитализации взяты посевы крови, мочи, мазок отделяемого со слизистой носоглотки.

В анализах при поступлении отмечались повышение С-реактивного белка (СРБ) в десятки раз, нормальные значения протромбину, тромбоцитопения, лимфопения (табл. 1). Биохимический анализ крови – без особенностей.

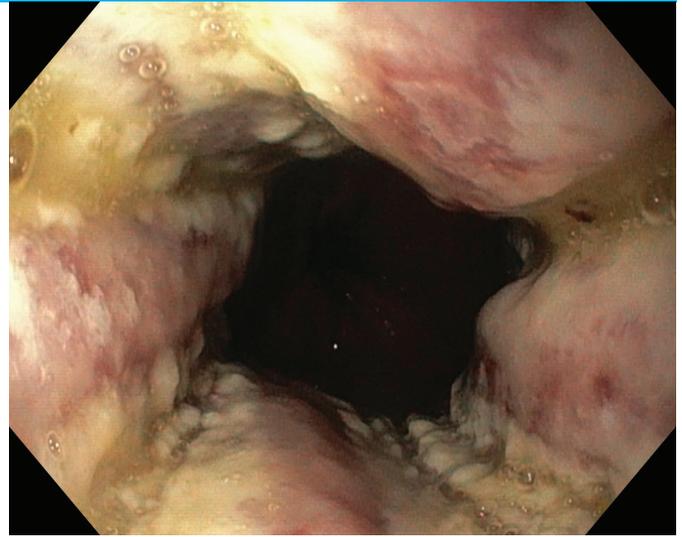
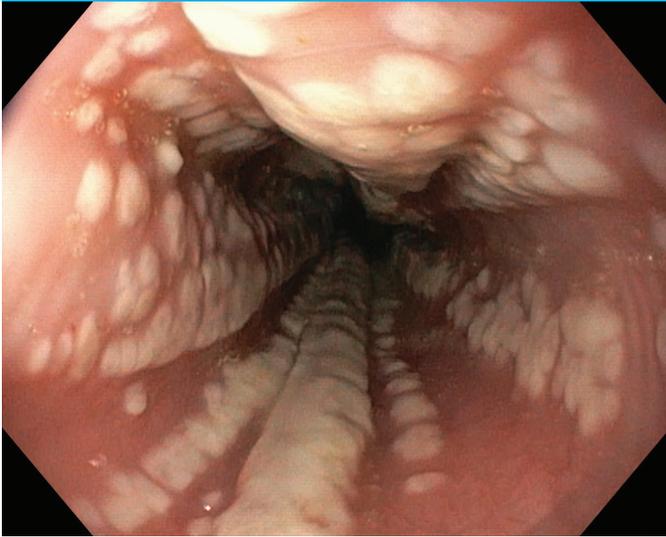
При ультразвуковом исследовании (УЗИ) лимфатических узлов выявлены признаки реактивного лимфаденита шейной области. В рамках поиска очага инфекции осмотрен специалистами смежных специальностей, также проведены компьютерная томография и УЗИ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, кроме гингивостоматита и шейного лимфаденита другой патологии не выявлено.

С учетом наличия у больного гингивостоматита и лимфаденита методом ПЦР и исследованием наличия антител пациент обследован на ВГЧ-1 (ВПГ-1), ВГЧ-2 (ВПГ-2), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус человека (ЦМВ), ВГЧ-6 (Human herpesvirus 6A, Human herpesvirus 6B) и энтеровирусную инфекцию. До получения результатов обследований проведена симптоматическая терапия, также эмпирически по согласованию с клиническим фармакологом был назначен цефтриаксон. Фебрильная температура сохранялась, нарастала интоксикация. На девятые сутки заболевания (третий день пребывания в стационаре) появилась боль в животе, тошнота, рвота непереваренной пищей с прожилками алой крови. При

Таблица 1

Динамика гематологических показателей

Показатель	Референтные значения	Шестые сутки заболевания	Седьмые сутки заболевания
Лейкоциты WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	4–8.8	6.9	7.4
Эритроциты RBS, × 10 <sup>12</sup> /л	4–5.6	4.6	4.5
Гемоглобин HGB, г/л	130–160	139	135
Тромбоциты PLT, × 10 <sup>9</sup> /л	180–320	139	137
Нейтрофилы, %	48–78	71	69
Палочкоядерные, %	1–6	2	11
Сегментоядерные, %	47–72	69	58
Лимфоциты, %	19–37	15	20
Моноциты, %	3–11	13	11
СОЭ, мм/ч	5–18	20	35
СРБ, мг/л	1	95	97
Прокальцитонин, нг/мл	0–0.5	0.181	0.197



**Рис. 1. Эндоскопическая картина выраженного кандидоза пищевода: слизистая пищевода гиперемирована, отечна, с множественными белесоватого цвета бляшками по всем стенкам пищевода на протяжении всех отделов пищевода**

проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен кандидозный эзофагит (рис. 1).

Получен положительный результат ПЦР крови на ДНК ВГЧ-1, другие вирусы (ВГЧ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) не выявлены. Результат ПЦР на РНК энтеровирусов – отрицательный. Серологические исследования антител к ВГЧ-1 и -2, ВИЧ, RW, гепатитам В и С не обнаружены, выявлены IgG-антитела к ЦМВ и ЭБВ в низком титре. Ревматологические пробы (РФ, АСЛО, ANCA) также оказались отрицательными. При посеве сред роста возбудителя не выявлено.

Диагностирован первичный простой герпес, вызванный герпесвирусом первого типа, атипичная форма, осложненный кандидозом ротовой полости и пищевода тяжелой формы, что очевидно явилось основной из причин лихорадки.

Проведена инфузионная терапия: ацикловир 500 мг три раза в день; флуконазол 100 мг; цефтриаксон 1 г два раза в день. Найз 100 мг при температуре выше 38.5 °С. Пульмикорт 500 мг два раза в день ингаляционно. Полоскание горла раствором фурацилина. Альмагель 5 мл три раза в день.

На фоне комплексной терапии самочувствие пациента клинически стало улучшаться, что отражено на температурной кривой (рис. 2).

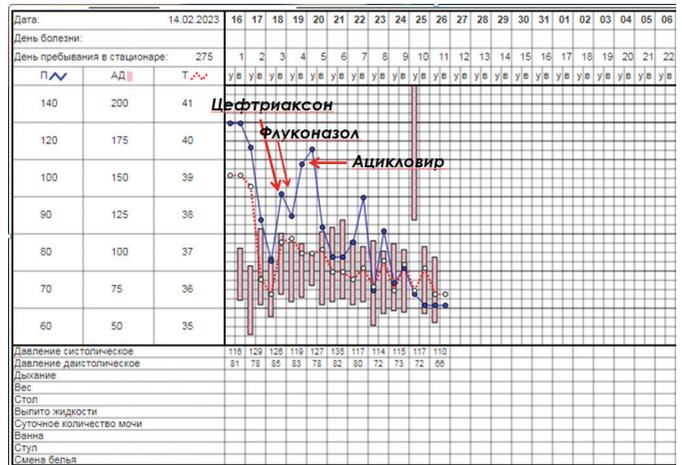
Нетипичная клиническая картина простого герпеса, кандидоз полости рта и пищевода, затяжное тяжелое течение инфекционного процесса указывали на наличие иммунодефицитного состояния, поэтому диагностический поиск был расширен и включил в себя исследование иммунного статуса с оценкой клеточного и гуморального иммунитета. Образцы крови были направлены на определение РНК ВИЧ в экспертной лаборатории. Показатели клеточного звена иммунитета оказались в пределах нормы, выявлен сниженный уровень сывороточных IgM. РНК ВИЧ в крови не обнаружена (табл. 2). Обследовано близкое окружение пациента на наличие ВИЧ и ВПГ в крови методом ПЦР: результаты отрицательные.

На фоне проводимой терапии отмечены улучшение состояния больного, нормализация лабораторных показателей (нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, значительное снижение СРБ – с 95 до 12 мг/л).

На контрольной ЭГДС с использованием режимов «узкий спектр света» (NBI) и «оптическое увеличение» – положительная динамика эзофагита (рис. 3).

На 13-е сутки госпитализации (19-й день заболевания) в удовлетворительном состоянии пациент выписан домой.

Клинический диагноз: «первичная герпесвирусная инфекция, вызванная ВПГ первого типа, атипичное течение. Герпетический



**Рис. 2. Динамика клинических показателей (артериальное давление (АД), температура (Т), пульс (П))**

**Таблица 2**

**Показатели иммунного статуса**

Показатель	Референтные значения	10-е сутки заболевания
Лейкоциты WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	4–8.8	7.2
Лимфоциты, %	19–37	30
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	1.2–3	2.16
T-лимфоциты (CD3+), %	52–84	75
T-лимфоциты (CD3+), × 10 <sup>9</sup> /л	0.95–2	1.620
В-лимфоциты (CD19+), %	6–18	9
В-лимфоциты (CD19+), × 10 <sup>9</sup> /л	0.15–0.4	0.194
CD3+CD4+, %	31–46	36
CD3+CD4+, × 10 <sup>9</sup> /л	0.57–1.1	0.778
CD3+CD8+, %	23–40	35
РИ CD3+CD4+/CD3+CD8+, %	1.4–2.25	1.1
NK-клетки	5–25	15
Сывороточный IgA, г/л	1.4–3.2	2.75
Сывороточный IgM, г/л	1.1–2.6	0.99
Сывороточный IgG, г/л	10.8–18.2	11



**Рис. 3. Контрольная ЭГДС: положительная динамика эзофагита**

гингивостоматит и фаринготонзиллит, осложненные кандидозным эзофагитом, реактивным лимфаденитом».

Контрольное клинико-лабораторное обследование пациента проведено спустя шесть месяцев после выписки: самочувствие хорошее, клинических проявлений простого герпеса и кандидоза нет, общий и биохимический анализы крови без отклонений от нормы. По результатам серологии крови впервые были обнаружены IgG-антитела к ВГЧ первого типа, которые в остром периоде болезни отсутствовали.

### Заключение

Представленный клинический случай манифестации первичной ГВИ с атипичными проявлениями имел в своей основе кратковременный приобретенный иммунодефицит. Известно, что распространенный кандидоз пищевода и желудка является индикаторным заболеванием синдрома приобретенного иммунодефицита. Поэтому было проведено углубленное обследование пациента на ВИЧ-инфекцию. Результаты скрининга и иммунного блота, а также ПЦР на ВИЧ были отрицательными, показатели клеточного звена иммунитета были не изменены. Все это подтверждает, что основным фактором развития первичной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ первого типа, явилось формирование кратковременного гуморального иммунодефицита, на фоне которого и развился распространенный кандидоз полости рта и пищевода. Противовирусная и противогрибковая терапия способствовала быстрому клиническому выздоровлению. Выявленная впервые в жизни у данного пациента ГВИ документирована данными анамнеза (простым герпесом ранее не болел), лабораторным обнаружением ДНК ВПГ первого типа в крови, клиническими проявлениями афтозного стоматита и гингивита с реактивным лимфаденитом, полным отсутствием специфических антител к ВПГ в остром периоде болезни и появлением анамнестических IgG-антител к ВПГ первого типа через несколько месяцев после выздоровления.

### Литература

1. Алимбарова Л.М. и др. Лабораторные методы диагностики герпесвирусных инфекций // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / Под ред. Д.К. Львова, И.Ф. Баринского, М.М. Гараева, Л.М. Алимбаровой. – М.: ММА им. И.М. Сеченова. – 2004. – С. 25–29. [Alimbarova L.M. et al. Laboratory methods for diagnosing herpes virus infections // Current problems of herpes virus infections / Ed. by D.K. Lvov, I.F. Barinsky, M.M. Garayev, L.M. Alimbarova. – Moscow: MMA im. I.M. Sechenov. – 2004. – P. 25–29. In Russian].
2. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. – 2008. – С. 10–17. [Bokovoy A.G. Herpesvirus infections in children. – 2008. – P. 10–17. In Russian].
3. Шестакова И.В. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000–2015 гг.: успех или провал? //

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 11–20. [Shestakova I.V. Infectious morbidity in the Russian Federation in 2000–2015: success or failure? // Infectious diseases: news, opinions, education. – 2017. – V. 20. – No. 3. – P. 11–20. In Russian].

4. Исаков В. и др. Герпесвирусные инфекции человека. – СПб.: СпецЛит. – 2013. – 677 с. [Isakov V. et al. Human herpesvirus infections. – St. Petersburg: SpetsLit. – 2013. – 677 p. In Russian].
5. Покровский В.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. – 2-е изд., испр. и доп. – 2009. – 1008 с. [Pokrovsky V.I. et al. Infectious diseases and epidemiology: textbook. – 2<sup>nd</sup> ed., revised and expanded. – 2009. – 1008 p. In Russian].
6. Whitley R.J. et al. Herpes simplex virus infections // Lancet. – 2001. – V. 357. – No. 9267. – P. 1513–1518.
7. Алимбарова Л.М. и др. Простой герпес (ПГ) у взрослых. – 2016. – С. 3–6. [Alimbarova L.M. et al. Herpes simplex (HS) in adults. – 2016. – P. 3–6. In Russian].
8. Гофман В.Р. и др. Иммунодефицитные состояния. – 2000. – 680 с. [Goffman V.R. et al. Immunodeficiency states. – 2000. – 680 p. In Russian].
9. Nahmias A.J. et al. Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2 // N Engl J Med. – 1973. – V. 289. – No. 15. – P. 781–789.
10. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 104–106. [Vikulov G.Kh. Immunological aspects of herpes viral infections // Clinical dermatology and venereology. – 2015. – V. 14. – No. 5. – P. 104–106. In Russian].
11. Боковой А.Г. и др. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей. – 2006. – С. 24–26. [Bokovoy A.G. et al. Modern problems of the clinic, diagnosis and treatment of herpesvirus infections in children. – 2006. – P. 24–26. In Russian].
12. Лобзин Ю.В. и др. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т. 60. – № 2. – С. 8–22. [Lobzin Yu.V. et al. State of infectious morbidity in children in the Russian Federation // Medicine of extreme situations. – 2017. – V. 60. – No. 2. – P. 8–22. In Russian].
13. Chayavichitsilp P. et al. Herpes simplex // Pediatrics in review. – 2009. – V. 30. – No. 4. – P. 119–130.
14. Van Doornum G.J.J. et al. Diagnosing herpesvirus infections by real-time amplification and rapid culture // J Clin Microbiol. – 2003. – V. 41. – No. 2. – P. 576–580.
15. Malkin J.E. Herpes simplex virus: who should be tested? // Herpes. – 2002. – V. 9. – No. 2. – P. 31–31.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *BRCA2* И *CHEK2*

А.В. Кубышкин, Г.М. Салиева\*, И.И. Фомочкина, А.В. Камышева

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь

## A CLINICAL CASE OF OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN *BRCA2* AND *CHEK2* GENES

A.V. Kubyshkin, G.M. Salieva\*, I.I. Fomochkina, A.V. Kamysheva

Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

\*E-mail: [gyuzelsalieva@gmail.com](mailto:gyuzelsalieva@gmail.com)

### Аннотация

В статье описан редкий клинический случай рака яичников, ассоциированного с герминальными мутациями в генах *BRCA2* и *CHEK2*. В течение трех лет осуществлялся контроль течения заболевания у пациентки, которая получала различные виды лечения, включая хирургическое, лекарственную противоопухолевую терапию в различных режимах, а также поддерживающее таргетное лечение. В статье обсуждается вероятность отрицательного влияния выявленной *CHEK2*-мутации на эффективность терапии.

**Ключевые слова:** рак яичников, герминальные мутации, *BRCA2*, *CHEK2*, PARP-ингибиторы.

### Abstract

The article describes a rare clinical case of ovarian cancer associated with germline mutations in *BRCA2* and *CHEK2* genes. For three years, the researchers monitored dynamics of the disease in a patient who received various types of treatment, including surgical and medicamentous one in various schemes, as well as the supportive targeted therapy. The authors assume a possible negative impact of the identified *CHEK2* mutation at the prescribed treatment.

**Keywords:** ovarian cancer, germline mutations, *BRCA2*, *CHEK2*, PARP inhibitors.

**Ссылка для цитирования:** Кубышкин А.В., Салиева Г.М., Фомочкина И.И., Камышева А.В. Клинический случай рака яичников, ассоциированного с мутациями в генах *BRCA2* и *CHEK2*. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 4: 95–98.

### Введение

Рак яичников (РЯ), как и большинство новообразований, характеризуется гетерогенностью этиологических и патогенетических факторов. В канцерогенезе РЯ принимает участие множество эндогенных и экзогенных факторов, таких как аномалии репродуктивной функции, менструации, применение различных методов контрацепции, однако критическим значением обладает наследственная предрасположенность [1].

Большинство случаев наследственного РЯ связаны с герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые характеризуются высокой пенетрантностью и наследуются по аутосомно-доминантному типу [2]. Эти гены являются классическими представителями группы генов – супрессоров опухолевого роста, которые принимают участие в поддержании целостности и стабильности генома вследствие участия в контроле клеточного цикла, апоптоза и репарации двухцепочечных разрывов ДНК [3].

На сегодняшний день проведение молекулярно-генетических исследований с целью выявления патогенных полиморфизмов *BRCA1* и *BRCA2* как обязательный диагностический этап при РЯ внедрено в практику врачей-онкологов практически повсеместно. Согласно международным и российским рекомендациям, генетическое тестирование показано к проведению у всех женщин

с РЯ на начальном этапе, однако эта необходимость подчеркивается наличиемотягощенной наследственности (рак молочной, поджелудочной, предстательной желез и РЯ у родственников первой-второй линии родства) и первично-множественных злокачественных новообразований (ЗНО) [4]. Выявление мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* играет важную прогностическую роль и влияет на выбор тактики лечения РЯ. Так, известно, что *BRCA*-ассоциированные опухоли демонстрируют повышенную чувствительность к агентам платины, что необходимо учитывать при выборе лекарственной противоопухолевой терапии [5].

В качестве таргетной терапии *BRCA*-положительных опухолей рекомендованы препараты из группы ингибиторов белков семейства PARP (poly (ADP-ribose) polymerase), которые принимают участие в компенсаторной активации других путей репарации ДНК, препятствуя таким образом апоптозу *BRCA*-дефицитных клеток [6]. Наиболее широко используемым PARP-ингибитором является препарат олапариб, назначение которого показало эффективность в 63% случаев [7].

Сегодня также активно изучается вклад других супрессоров опухолевого роста в развитие РЯ, таких как *RAD5*, *NBS1*, *CHEK2*, *MHS1*, *BARD1*, *PALB2* и др. [8]. Случаи РЯ, ассоциированного с этими мутациями, являются относительно редкими, поэтому не-

Протокол иммуногистохимического исследования операционного материала

Маркер	Описание реакции	Маркер	Описание реакции
CK7	Позитивная реакция	CDX2	Негативная реакция
CK20	Негативная реакция	ER	Очаговая слабопозитивная реакция
Vimentin	Негативная реакция	PR	Негативная реакция
WT1	Позитивная реакция	p53	Ядерная неравномерная экспрессия Wild type
Заключение	Гистологическая структура и иммунофенотип опухолевой ткани соответствуют серозной аденокарциноме яичников высокой степени злокачественности		

обходимо изучать особенности каждого отдельного случая.

В частности, все больше обращает на себя внимание роль полиморфизмов гена *CHEK2* в патогенезе РЯ / рака молочной железы (РМЖ). Наиболее распространенными среди славянского этноса являются мутации *CHEK2* с.1100delC, с.444+1G>A, с.470T>C. Однако в то время как первые два полиморфизма характеризуются средней пенетрантностью, выявленная у исследуемой пациентки мутация *CHEK2*с.470T>C является низкопенетрантной, и до сегодняшнего дня не существует единой точки зрения на ее значение в повышении риска развития РЯ/РМЖ [9].

### Клинический случай

Пациентка Л., 1962 г.р. (на момент установления диагноза 58 лет), обратилась к участковому терапевту в августе 2020 г. с жалобами на продолжительный непродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, периодической возникающие головкружения. Считает себя больной с июня 2020 г., когда впервые появились указанные жалобы.

В клинических анализах при обследовании: лейкоциты –  $11.2 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – 98 г/л, в остальном – без особенностей.

Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (КТ ОГК, ОБП, ОМТ) с внутривенным контрастированием в сентябре 2020 г.: отмечается наличие гидроторакса справа до 72 мм толщиной. В брюшной полости и в малом тазу (межпелельно, в окологепаточном пространстве, вокруг селезенки, матки, мочевого пузыря) отмечается скопление жидкостного содержимого, после внутривенного усиления на фоне жидкости в малом тазу отмечается неоднородное накопление контрастного препарата стенкой матки.

Из анамнеза установлено наличие рака молочной железы у бабушки и тети по материнской линии. Также выявлено увеличение концентрации онкомаркеров от 04.09.2020 г.: СА125 – 98.6 Ед/л, Не4 – 201.5 пмоль/л (референтные значения:  $\leq 35$  Ед/мл и  $\leq 140$  пмоль/л соответственно); проведена оценка индивидуального риска развития рака яичников с помощью индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm): 71.4%, что соответствует высокому риску для женщин в постменопаузальном периоде.

Пациентка обратилась в онкологическое отделение клиники «Генезис» (г. Симферополь, Республика Крым) с целью решения вопроса о дальнейшей диагностической и лечебной тактике. При обращении функцио-

нальный статус был оценен по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) в 2 балла.

В сентябре 2020 г. проведена циторедуктивная операция: тубовариэктомия, резекция большого сальника. Интраоперационно обнаружен асцит до 2000 мл, карциноматоз, внутрибрюшная лимфаденопатия. По результатам прижизненного гистологического исследования операционного материала во всех стеклах левого и правого яичников определяется серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности G3 с очагами некроза. Данные иммуногистохимического исследования представлены в табл. 1.

При проведении молекулярно-генетического исследования операционного материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора для выявления мутаций при РМЖ/РЯ, включающего полиморфизмы *BRCA1*с.185delAG, с.2080delA, с.300A>G, с.3819delGTAAA, с.3875delGTCT, с.4153delA, с.5382InsC; *BRCA2* с.6174delT, у пациентки была выявлена мутация *BRCA2* с.6174delT.

Таким образом, установлен диагноз: «рак яичников Т3N1M1, IVA стадия по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)».

С учетом распространенности процесса, функционального статуса пациентки, а также выявления *BRCA2*-мутации были назначены курсы полихимиотерапии (ПХТ) с платиносодержащими агентами. Уровень онкомаркеров до начала лечения составил: СА 125 – 296.8 Ед/л, Не4 – 322.5 пмоль/л.

В период с 01.10.2020 г. по 17.02.2021 г. в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению рака яичников проведено шесть курсов ПХТ в режиме: карбоплатин АUC5, паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, бевацизумаб 7.5 мг/кг. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика общего состояния пациентки: функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 1 баллу, уменьшилась одышка. Сохранились жалобы на общую слабость; уровень гемоглобина колебался в пределах от 87 до 105 г/л, купирование анемии осуществлялось с помощью препаратов железа и фолиевой кислоты. Помимо этого имела место алопеция, отмечены эпизоды лейкопении первой-второй степени, по поводу которых были назначены препараты из группы колониестимулирующих факторов.

Контрольная КТ ОГК, ОБП, ОМТ в феврале 2021 г.: свободная жидкость в плевральной и брюшной полостях, очаги по брюшине не визуализируются. Концентрация онкомаркеров по окончании шестого курса составила: СА 125 – 29.8 Ед/л, Не4 – 50.6 пмоль/л.

В апреле–мае 2021 г. перенесла внегоспитальную пневмонию, вызванную вирусом COVID-19, тяжелой

степени, осложненную тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии, с длительным периодом реабилитации до августа 2021 г. В течение этого периода рекомендованный режим контроля течения заболевания с использованием визуализирующих и клинико-лабораторных методов обследования каждые три месяца был нарушен.

При проведении контрольной КТ ОГК, ОБП, ОМТ в августе 2022 г. данных о прогрессировании РЯ не было обнаружено; уровни онкомаркеров также не указывали на продолжение процесса: СА 125 – 27.1 Ед/л, Не4 – 49.1 пмоль/л.

С ноября 2021 г. отмечала усилившуюся общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При проведении осмотра функциональное состояние соответствовало 1 баллу по шкале ECOG; в общеклинических исследованиях отмечалось снижение концентрации гемоглобина до 99 г/л, в остальном – без особенностей. Контрольное исследование от 23.11.2021 г. показало рост уровней онкомаркеров: СА 125 – 298.7 Ед/л, Не4 – 498.6 пмоль/л. По результатам КТ ОГК, ОБП, ОМТ от 06.12.2021 г.: отрицательная динамика в виде появления очагов карциноматоза брюшины с вовлечением стенок толстой, тонкой кишки; гепатоспленомегалия; асцит. Таким образом, был зафиксирован первый платиновичувствительный рецидив РЯ. Безрецидивный интервал составил 10 месяцев.

С учетом наличия наследственного анамнеза и эффективности противоопухолевой лекарственной терапии с включением платиносодержащих агентов проведена ПЦР ДНК, выделенной из лейкоцитов пациентки, с использованием расширенной панели мутаций: *BRCA1* (с.5382insC, с.181T>G, с.5251C>T, с.4035delA, с.5161C>T, с.4675G>A, с.185delAG, с.3700\_3704del, с.2080delA), *BRCA2* (с.3749dupA, с.6174DelT), *CHEK2* (с.470T>C, с.1100delC, с.444+1G>A, с.893\_897del), *PALB2* (с.1592delT). В результате молекулярно-генетического исследования подтвердилась герминальная природа мутации *BRCA2* с.6174delT, а также выявлена еще одна мутация – *CHEK2* с.470T>C.

С 20.12.2021 по 25.04.2022 г. пациентка прошла шесть курсов ПХТ в режиме: карбоплатин АUC5 и паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>. На фоне проводимого лечения отмечались эпизоды нейтропении легкой степени, купировавшиеся без дополнительной коррекции лекарственными препаратами. По завершении лечения был достигнут ответ: СА 125 – 20.1 Ед/л, Не4 – 38.1 пмоль/л. На контрольной КТ новые очаги по брюшине не визуализируются, асцит разрешился.

С учетом выявленной *BRCA2*-мутации в мае 2022 г. назначена поддерживающая терапия препаратом из группы PARP-ингибиторов – олапарибом 800 мг в сутки. На фоне терапии пациентка выраженных нежелательных явлений не отмечала, переносила лечение удовлетворительно.

КТ ОГК, ОБП, ОМТ от 17.08.2022 г.: убедительных данных за продолжение болезни нет; минимальный правосторонний гидроторакс; гиподенсное образование по заднему контуру тела матки. МРТ ОБП, ОМТ от 19.08.2022 г.: объемное образование задней стенки шейки матки с явлениями регионарной лимфаденопатии. В сентябре 2022 г. вновь зафиксирован рост онкомаркеров: СА 125 – 346.7 Ед/л, Не4 – 537.9 пмоль/л.

Пациентка была представлена на онкологический консилиум, по результатам которого рекомендовано хирургическое лечение с выбором дальнейшей тактики по результатам гистологического исследования.

В сентябре 2022 г. проведена диагностическая лапаротомия. При ревизии в малом тазу выявлена свободная жидкость – асцит объемом до 2000 мл (эвакуирован). Брюшина малого таза, боковых флангов, капсулы печени, брыжейки тонкой и толстой кишки была покрыта множеством белесоватых опухолевидных образований от 5 до 15 мм. Ситуация расценена как карциноматоз. Выполнена биопсия брюшины малого таза. По результатам прижизненного гистологического исследования биоптатов установлена морфологическая картина, соответствующая инвазивному имплантату серозной карциномы high grade в брюшину. Таким образом, констатирован второй рецидив, платинорезистентный. Безрецидивный интервал составил пять месяцев.

С сентября 2022 г. по февраль 2023 г. проведено семь курсов ПХТ в режиме: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> и бевацизумаб 15 мг/кг. Лечение сопровождалось умеренной нейтропенией и анемией легкой степени тяжести. При промежуточном контроле наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня онкомаркеров. Однако при контроле по окончании седьмого курса в феврале 2023 г. зафиксирована отрицательная динамика по данным клинико-инструментальных методов исследования: появление новых очагов по брюшине по данным КТ и рост онкомаркеров.

С учетом того что на момент прогрессирования с последнего введения платиносодержащих препаратов прошло более 10 месяцев, назначен режим ПХТ: доксорубин 30–50 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АUC 5–6 в первый день. С 02.03.2023 г. по настоящее время проводится ПХТ в указанном режиме каждый 21 день. На фоне проводимого лечения сохраняются жалобы на общую слабость; из нежелательных явлений наиболее значимыми являются угнетение гемопоэза в виде эпизодов панцитопении, снижение фракции выброса на семь единиц при контроле эхокардиографии через три месяца после начала лечения.

При промежуточном контроле эффективности лечения по данным КТ – стабилизация процесса; онкомаркеры в июне 2023 г. снизились более чем в два раза от исходных значений: СА 125 – 104.5 Ед/л, Не4 – 217.2 пмоль/л. Планируется продолжение курсов ПХТ до полной стабилизации процесса с представлением пациентки на онкологический консилиум с целью решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Выявление мутаций у пациентки с РЯ и отягощенной наследственностью по РМЖ – показание для проведения генетического скрининга у родственников, поэтому ближайшим родственникам пациентки было рекомендовано прохождение молекулярно-генетического исследования на предмет наличия тех же мутаций. В случае установления факта носительства мутации им будет предложен ряд скрининговых и превентивных мероприятий с учетом типа мутации, пола и возраста.

## Заключение

Молекулярно-генетическое исследование является важнейшим диагностическим этапом для пациенток с РЯ любого возраста, особенно при наличии отягощен-

ной наследственности, которым нельзя пренебрегать при планировании лечебных манипуляций.

Выявление *BRCA*-мутаций позволяет индивидуализировать и максимально повысить эффективность проводимой терапии путем назначения платиновых агентов и *PARP*-ингибиторов. Однако положительная динамика при лечении зависит от многих факторов. Так, в продемонстрированном клиническом случае препараты платины показали свою эффективность, а применение олапариба в качестве поддерживающей терапии не позволило увеличить безрецидивный интервал. Нельзя исключить отрицательное влияние на эффективность терапии выявленной *CHEK2*-мутации, которая, вероятно, ухудшает характер течения болезни.

Пациентка подписала добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено на заседании этического комитета института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности по теме «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

### Литература

1. Карелина О.Б. и др. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3. – №3. – С. 91–96. [Karelina O.B. et al. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies // Fundamental and clinical medicine. – 2018. – V. 3. – No. 3. – P. 91–96. In Russian]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96.
2. Фаисханова Р.Р. и др. Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 11. – С. 3–13. [Faiskhanova R.R. et al. The hereditary ovarian cancer: role of candidate genes in disease pathogenesis // Medical Genetics. – 2019. – V.18. – No. 11. – P. 3–13. In Russian]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.3-13.
3. Varga D. et al. Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects // International journal of molecular sciences. – 2013. – V. 14. – No. 1. – P. 640–673.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian. Version 2. 2016/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2016. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf).
5. Мамедов В.А. и др. Оценка эффективности лекарственного лечения у больных раком яичников с различным статусом гена *BRCA* // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 129–30. [Mamedov V.A. et al. Evaluation of the effectiveness of drug treatment in ovarian cancer patients with different *BRCA* gene status // Siberian Journal of Oncology. – 2009. – No. 1. – P. 129–30. In Russian].
6. Ali A.T. Towards prevention of ovarian cancer // Curr. Cancer Drug Targets. – 2018. – No. 18. – V. 6. – P. 522–537. DOI: 10.2174/1568009618666180102103008.
7. Ledermann J.A. *PARP* inhibitors in ovarian cancer // Ann. Oncol. – 2016. – No. 27. – V. 1. – P. 40–44. DOI: 10.1093/annonc/mdw09.
8. Toss A. et al. Hereditary ovarian cancer: not only *BRCA1* and 2 genes // Biomed. Res. Int. – 2015. – V. 2015. ID. 341723. DOI:10.1155/2015/341723.
9. Новикова Е.И. и др. Исследование влияния генетического варианта с.470Т>С в гене *CHEK2* на повышение риска развития рака молочной железы у населения Российской Федерации // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – № 8. – Т. 1. – С. 26–31. [Novikova E.I. et al. Studying of the effect of the genetic variant с.470Т>С in the *CHEK2* gene on increasing the risk of breast cancer in the population of the Russian Federation // Advances in Molecular Oncology. – 2021. – No. 8. – V. 1. – P. 26–31. In Russian]. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-26-31.

## ГИПОКАЛИЕМИЧЕСКАЯ МИОПАТИЯ: РЕДКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО АЛЬДОСТЕРОНИЗМА

В.Е. Баринов, С.В. Журавлев, А.А. Кашежева, Д.Е. Кутепов, Н.И. Литвинов, В.А. Ляненко, А.В. Наговицын, С.А. Новоселова, В.Г. Пасько\*, Е.Н. Щуплова

ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Вольнская) Управления делами Президента РФ

## HYPOKALEMIC MYOPATHY: A RARE MANIFESTATION OF THE PRIMARY ALDOSTERONISM

V.E. Barinov, S.V. Zhuravlev, A.A. Kashezheva, D.E. Kutepov, N.I. Litvinov, V.A. Lyanenko, A.V. Nagovitsyn, S.A. Novoselova, V.G. Pasko\*, E.N. Shhuplova

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

\* E-mail: pascovg@rambler.ru

### Аннотация

Представлен клинический случай: мужчина, 66 лет, с тяжелой гипокалиемической миопатией, вызванной первичным альдостеронизмом. Пациент обратился в стационар с жалобами на мышечную слабость и миалгические боли. В лабораторных показателях обращают на себя внимание повышенный уровень креатинфосфокиназы и низкий уровень калия в сыворотке. Заподозрен рабдомиолиз, вызванный гипокалиемией. Проведено углубленное эндокринное обследование, которое выявило высокий уровень альдостерона в крови, что соответствовало критериям первичного альдостеронизма. Для верификации диагноза была проведена компьютерная томография надпочечников с контрастным усилением, по результатам которой обнаружена аденома правого надпочечника. Выполнена видеолaparоскопическая адреналэктомия справа с полным регрессом клинико-лабораторных проявлений заболевания в последующем.

**Ключевые слова:** новообразования надпочечников, гиперальдостеронизм, гипокалиемия, рабдомиолиз, миопатия, артериальная гипертензия, аденома надпочечника.

### Abstract

The authors describe a clinical case of a 66-year-old man with severe hypokalemic myopathy caused by the primary aldosteronism. The patient was admitted to the hospital with complaints of muscle weakness and myalgic pain. Laboratory findings were remarkable for elevated creatinine phosphokinase and low serum potassium levels. Rhabdomyolysis due to hypokalemia was suspected. An in-depth endocrine examination was performed, which revealed high blood aldosterone level that met the criteria for primary aldosteronism. To verify the diagnosis, the contrast-enhanced computer tomography scanning of the adrenal glands was made which revealed an adenoma of the right adrenal gland. A videolaparoscopic adrenalectomy was performed on the right side with complete regression of clinical and laboratory manifestations of the disease afterwards.

**Keywords:** adrenal gland neoplasms, hyperaldosteronism, hypokalemia, primary aldosteronism; rhabdomyolysis; myopathy, arterial hypertension, adrenal adenoma

*Ссылка для цитирования: Баринов В.Е., Журавлев С.В., Кашежева А.А., Кутепов Д.Е., Литвинов Н.И., Ляненко В.А., Наговицын А.В., Новоселова С.А., Пасько В.Г., Щуплова Е.Н. Гипокалиемическая миопатия: редкое проявление первичного альдостеронизма. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 99–103.*

### Введение

Первичный альдостеронизм (ПА) – заболевание, проявляющееся избыточной выработкой альдостерона, приводящей к задержке натрия и экскреции калия [1]. Альдостеронпродуцирующая аденома является наиболее распространенной причиной ПА [2].

Классическими проявлениями ПА являются резистентная артериальная гипертензия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, связанный с подавлением активности ренина в плазме и избыточной продукцией альдостерона [2]. Однако в редких случаях чрезвычайно низкий уровень калия может индуцировать рабдомиолиз (РМ) – острое повреждение скелетных мышц, в результате которого из разрушающихся мышечных клеток в кровоток выделяются креатинфосфокиназа (КФК)

и миоглобин [3]. Верификация диагноза в случае, когда РМ и тяжелая гипокалиемия являются первыми проявлениями у больных с ПА, сопряжена с определенными сложностями.

### Клинический случай

В неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения с палатами реанимации и интенсивной терапии поступил пациент В., 66 лет, с жалобами на прогрессирующую генерализованную мышечную слабость, преимущественно в мышцах нижних конечностей и шеи, болезненные мышечные спазмы, осиплость голоса, нечеткость речи, утомляемость, общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с марта 2023 г., когда впервые отметил общую слабость,

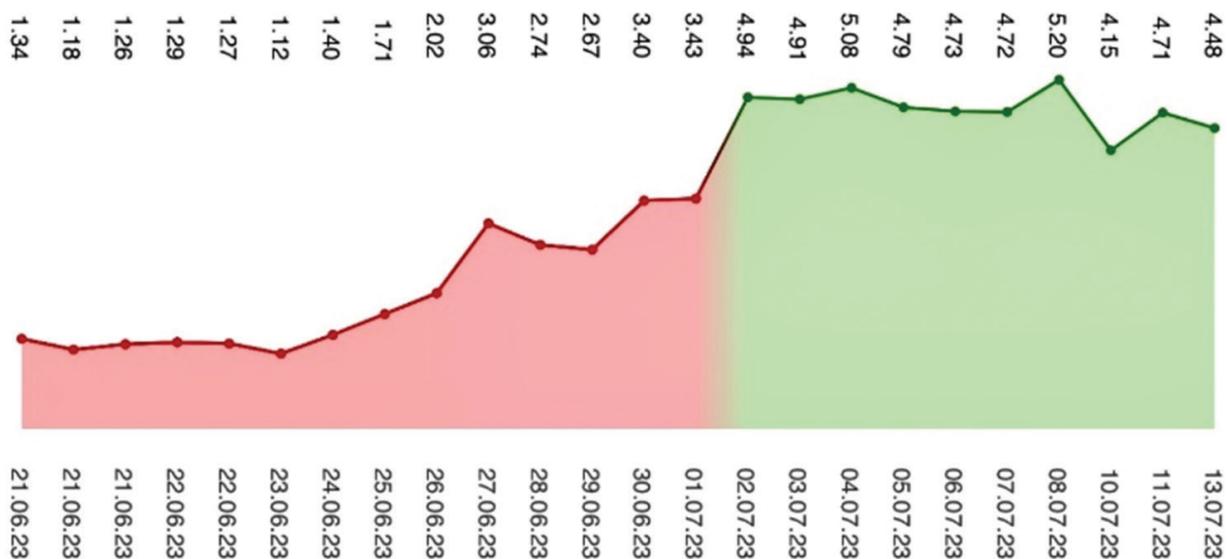


Рис. 1. Динамика содержания калия в сыворотке крови, ммоль/л

вялость, мышечные боли в конечностях. В начале июня 2023 г. присоединилась прогрессирующая мышечная слабость с постепенным вовлечением интактных мышечных групп в нисходящем направлении. Мышечная слабость имела монофазный характер, без признаков флюктуации в течение дня, не усиливалась при повторении движений. С конца июня присоединились осиплость голоса и нечеткость речи.

В связи с мышечными болями в шейном отделе обратился к неврологу поликлиники по месту жительства, мышечные боли расценены как проявление дорсопатии, в связи с чем были назначены нестероидные противовоспалительные препараты и миорелаксанты – без положительного эффекта. 20.06.2023 г. отмечено резкое ухудшение состояния в виде нарастания мышечной слабости задней группы мышц шеи, с опущением головы в положении антефлексии. В связи с прогрессированием симптоматики бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в ФГБУ КБ № 1 УДП РФ.

Также из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает гипертонической болезнью с кризовым течением, с максимальными значениями артериального давления до 240/110 мм рт. ст., на фоне проводимой комбинированной антигипертензивной терапии.

Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое, обусловлено неврологическим дефицитом. Пациент с трудом передвигается самостоятельно, голова опущена вперед, поддерживает рукой. Кожные покровы и видимые слизистые без патологических изменений. Гипертермии нет. Дыхание самостоятельное, ритмичное. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SpO<sub>2</sub> – 98%. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 72 в минуту. Артериальное давление – 195/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Функции тазовых органов контролирует.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное. Шкала комы Глазго – 15 баллов. Менингеальных знаков нет. Дизартрия, дисфония. Тетрапарез: верхние конечности – до 4 баллов по MRCS; нижние конечности – до 3 баллов по MRCS. Сухожильные рефлексы средней живости, без разницы сторон. Чувствительных нарушений не выявлено.

Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией в связи с парезом. Ходьба затруднена, использует руки при вставании со стула, перекладывает ноги с помощью рук, удерживает рукой голову во время еды.

Данные лабораторных анализов: калий – 1.18 ммоль/л (референсные значения – 3.7–5.5) (рис. 1), хлор – 82 ммоль/л (референсные значения – 101–110), КФК – 53721 Ед/л (референсные значения – 39–108) (рис. 2), мочевая кислота – 845 мкмоль/л (референсные значения – 202–416), креатинин – 264 мкмоль/л (референсные значения – 62–115), мочевина сыворотки – 13.9 ммоль/л (референсные значения – 2.8–8.1), АСТ – 1124 Ед/л (референсные значения до 40), АЛТ – 315 Ед/л (референсные значения до 50). В анализе кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови: рН = 7.63, рСО<sub>2</sub> – 44.9 мм рт. ст., сВАse(Еcf) = + 25 ммоль/л, индекс оксигенации – 351 мм рт. ст.

Также обнаружено повышение альдостерона в крови до 432.8 пг/мл (21.06.2023 г.) – в динамике 611.5 пг/мл (11.07.2023 г.) и 770.5 пг/мл (16.08.2023 г.) (референсные значения – 12.87–358.5). Также было выявлено значительное увеличение уровня миоглобина (МГ) в крови – 20533 нг/мл (референсные значения – 23–72) (рис. 3). Показатели ренина были в пределах референсных значений – 2.22 мкМЕ/мл (референсные значения – 1.63 – 95.56).

Выявлен повышенный уровень паратгормона – 362.60 пг/мл (референсные значения – 15–65) с показателями общего – 2.23 ммоль/л (референсные значения – 2.15–2.55) и ионизированного кальция – 0.83 ммоль/л (референсные значения – 1.15–1.35) на фоне дефицита витамина D – 13.14 нг/мл (референсные значения – 30.0–80.0).

Результаты инструментальных исследований (21.06.2023 г.): ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц: УЗ-признаки эхографических изменений прямой мышцы бедра, соответствующих острой фазе РМ; ЭНМГ (стимуляционная, игольчатая) – признаки текущего мышечного процесса, признаки гибели М-волокон; УЗИ паращитовидных желез – структурной патологии нет; УЗИ надпочечников – структурной патологии нет.

Для исключения нарушения нервно-мышечной передачи были проведены прозеринавая и холодовая пробы – резуль-

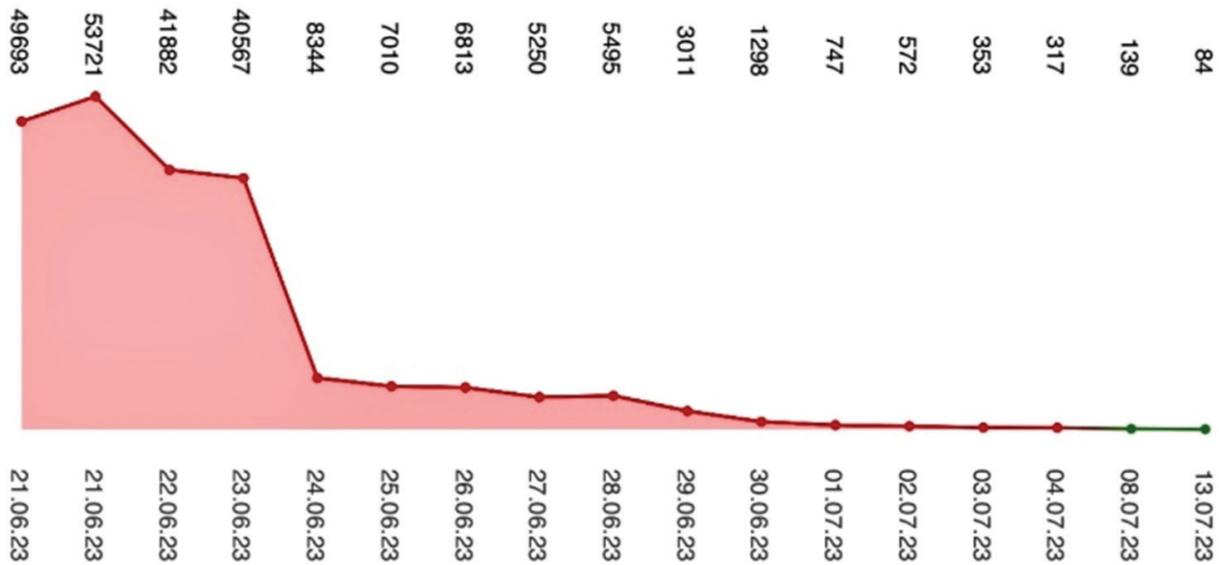


Рис. 2. Динамика уровня КФК в сыворотке крови, Ед/л

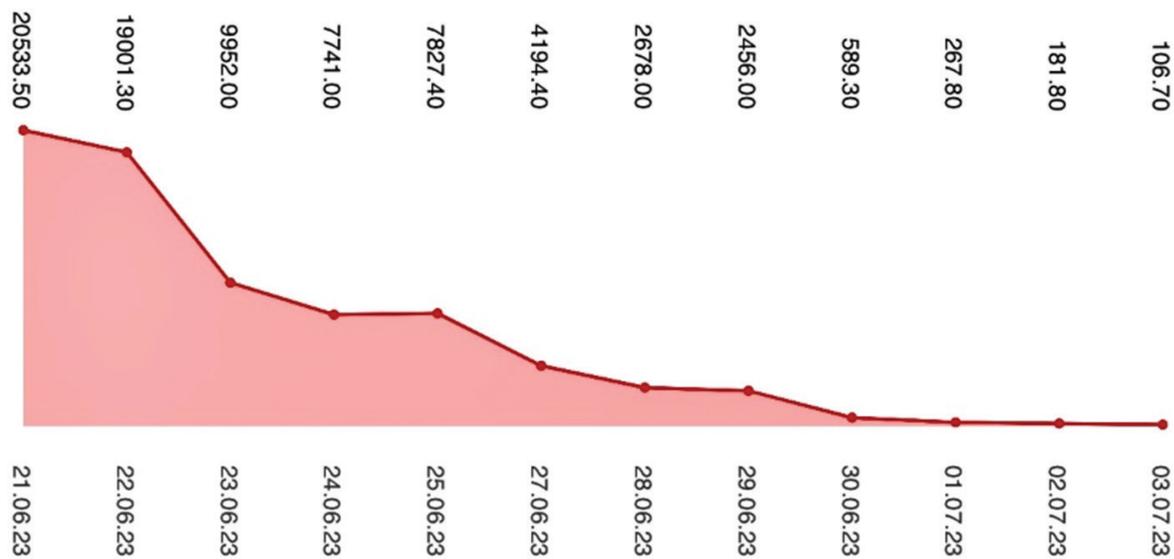


Рис. 3. Динамика уровня миоглобина в сыворотке крови, нг/мл

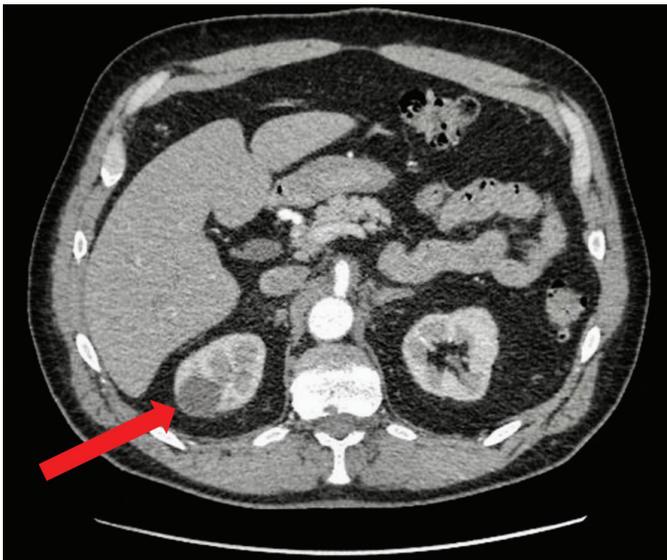
тат отрицательный, декремент-тест – данных за нарушение нервно-мышечной передачи получено не было.

С учетом клинико-anamnestических, а также лабораторно-инструментальных данных были определены следующие синдромы:

- 1) электролитные нарушения (гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия);
- 2) гиперальдостеронемия;
- 3) гиперпаратиреозидемия;
- 4) нейромышечные симптомы (генерализованная мышечная слабость, миалгии);
- 5) нетравматический РМ;
- 6) острая почечная недостаточность;
- 7) злокачественная артериальная гипертензия третьей степени.

На 13-е сутки после стабилизации состояния больной переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в коечное отделение. На 22-е сутки, наряду с вос-

становлением электролитных нарушений, отмечался полный регресс мышечной слабости во всех ранее вовлеченных мышечных группах, в том числе бульбарных. 22.08.2023 г. под эндотрахеальным наркозом выполнена трансабдоминальная видеолaparоскопическая правосторонняя адреналэктомия боковым доступом (троакары по Хассону: установлен первый 10 мм оптический троакар по средней линии живота выше пупка, создан пневмоперитонеум. Далее установлены под контролем зрения: 5 мм троакар в правом подреберье по передней подмышечной линии (с отступом от реберной дуги на 5 см), 5 мм троакар по наружному краю прямой мышцы живота в эпигастральной области и 10 мм троакар ниже края реберной дуги на 4–5 см латеральнее первого троакара). Ревизия органов брюшной полости: очаговой патологии видимых отделов печени, желудка, ободочной кишки, брюшины не выявлено. Выпота нет. Ретрактором правая доля печени поднята краниально, после чего



**Рис. 4. КТ надпочечников: аденома правого надпочечника размером 18.8×15.7×22.1 мм (обозначена красной стрелкой)**



**Рис. 5. Синей стрелкой указана надпочечниковая вена, голубой стрелкой – нижняя полая вена, зеленым овалом обведен правый надпочечник**



**Рис. 6. Макропрепарат. Частично деформированный надпочечник с прилежащей параренальной клетчаткой**

рассечена брюшина по правому латеральному каналу до печеночного изгиба ободочной кишки. Вскрыта фасция Герота вдоль медиального контура правой почки. Визуализированы нижняя полая вена, правая надпочечниковая вена, опухоль правого надпочечника размером до 2.5×2.0 см с четкими контурами (рис. 5). Выделена правая надпочечниковая вена, после клипирования пересечена. Далее тупым путем, с использованием аппарата УЗ-диссекции «Гармоника» произведена правосторонняя адrenaлэктомия опухоли (плотноэластической консистенции). Тщательный гемостаз (кровопотеря – 30 мл). Дренажирование подпеченочного пространства. Длительность операции – 103 мин.

Описание макропрепарата (рис. 6): правый надпочечник (фрагментирован при извлечении из брюшной полости) с окружающей клетчаткой размером 9×8×5 см, опухолью охряного цвета в капсуле размером до 5×7 см.

Микроописание: в корковом слое надпочечника пролиферация светлых и онкоцитарных клеток, формирующих гнезда и тубулы с отложением липофусцина, в единичных онкоцитарных клетках определяются спиролоктонные тельца. Митотическая активность низкая (единичные митозы в препарате), очаги некроза отсутствуют.

Гистологическое исследование препарата: аденома коры надпочечника, с учетом клинических данных – альдостерома.

Анализы сыворотки крови и артериальное давление нормализовались и оставались в пределах референсных значений (калий сыворотки – 3.95 ммоль/л, КФК – 84 МЕ/л). Пациент сообщил об отсутствии рецидива симптомов.

Заключительный диагноз: «основное заболевание: аденома правого надпочечника. Первичный гиперальдостеронизм. Сочетанное заболевание: вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек, дефицита витамина D».

Осложнения основного заболевания: РМ с острой почечной недостаточностью. Гипокалиемическая миопатия. Декомпенсированный гипокалиемический, гипохлоремический алкалоз. Смешанная нефропатия. Полиорганная недостаточность: острая почечная, сердечно-сосудистая, дыхательная. Сложные нарушения сердечного ритма и проводимости. Плазмаферез (шесть сеансов). ИВЛ – пять суток (с 22.06.2023 по 27.06.2023 г.). Временный ЭКС – семь суток (с 22.06.23 по 29.06.2023 г.).

### Обсуждение

Выявление причины гипокалиемии в клинической практике, как правило, не является сложной диагностической задачей. В подавляющем числе случаев гипокалиемия связана с какой-либо экзогенной причиной, например диареей, приемом некоторых лекарственных препаратов или токсических веществ. Однако у данного пациента очевидных причин для потери калия выявлено не было. Вкупе с выявленным повышением уровня альдостерона в крови гипокалиемия укладывалась в рамки ПА. Так как причиной ПА чаще всего является именно новообразование, проведена КТ надпочечников, по результатам которой была обнаружена опухоль (рис. 4). Течение заболевания осложнилось тяжелой миопатией, РМ, гипокалиемией, метаболическим алкалозом и злокачественной гипертензией.

Миопатия, вызванная гипокалиемией при ПА, вероятно, связана с гиперактивностью натрий-калиевых каналов

мышечной ткани, что приводит к увеличению поступления калия в клетки [4–6]. Ион калия считается основным фактором, опосредующим повышение мышечного кровотока. Когда уровень калия в сыворотке снижается ниже 2.0 ммоль/л, у пациента с ПА может наблюдаться заметное повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке. При этом отмечаются диффузный некроз и вакуолизация волокон в поврежденной мышце при световой микроскопии и полное растворение миофиламентов с исчезновением саркоплазматического ретикулула и Т-трубочек в некротизированных мышечных волокнах при электронной микроскопии.

Существует множество потенциальных причин РМ, включая травму, метаболические нарушения, инфекционные заболевания, лекарственную интоксикацию и электролитные расстройства. Гипокалиемия и гипофосфатемия являются основными причинами РМ, вызванного нарушением электролитного баланса [7]. Выраженная гипокалиемия (сывороточный калий < 2.5 ммоль/л) может привести к уменьшению кровотока и снижению мышечной перфузии, что индуцирует развитие РМ вследствие уменьшения притока крови к мышцам [8]. При ПА избыточная продукция альдостерона приводит к экскреции калия и задержке натрия с одновременным увеличением объема плазмы [9]. Гипокалиемический РМ является редким проявлением ПА. Так, A. Zavatto и соавт. установили, что в англоязычной литературе сообщалось всего о 22 случаях тяжелого гипокалиемического РМ, связанного с ПА, за период в 39 лет (1976–2015) [10]. Кроме того, в восьми из этих 22 случаев пациенты получали диуретики (гидрохлоротиазид или фуросемид) в качестве антигипертензивных препаратов. Эти данные могут указывать на то, что использование тиазидных и петлевых диуретиков является важным фактором риска тяжелого РМ, вызванного гипокалиемией [11].

Одной из эффективных стратегий лечения ПА является блокирование действия альдостерона в органах-мишенях [12, 13]. Антагонисты рецепторов альдостерона, такие как спиронолактон, эффективно снижают артериальное давление и поддерживают уровень калия. Поэтому они являются антигипертензивными средствами первого выбора у пациентов с ПА [12, 13]. Тем не менее большинство пациентов с небольшими односторонними альдостерон-продуцирующими аденомами являются кандидатами на лапароскопическую адреналэктомию [14].

Необходимо отметить, что не существует клинических рекомендаций, которые могли бы регламентировать применение экстракорпоральных методов детоксикации (ЭМД) у больных РМ. Однако, на наш взгляд, ЭМД необходимо активно применять с целью элиминации продуктов цитолиза, эндогенной интоксикации, образующихся в результате повреждения и некроза мышц. Под ЭМД мы понимаем такие методики, как ПФ, сорбция и заместительная почечная терапия в случае развития ОПП [15].

### Заключение

Гипокалиемическая миопатия – редкое клиническое проявление ПА. Постановка диагноза ПА может быть затруднена, когда первыми проявлениями являются мышечная слабость и тяжелая гипокалиемия. Пациентов с гипокалиемией неизвестной этиологии или с действительно резистентной гипертензией следует обследовать на наличие ПА.

### Литература

1. Stowasser M. Update in primary aldosteronism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – V. 100. – No. 1. – P. 1–10.
2. Funder J.W. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – V. 93. – No. 9. – P. 3266–3281.
3. Goto A. et al. Primary aldosteronism associated with severe rhabdomyolysis due to profound hypokalemia // *Internal Medicine*. – 2009. – V. 48. – No. 4. – P. 219–223&
4. Kotsaftis P. et al. Hypokalemia induced myopathy as first manifestation of primary hyperaldosteronism-an elderly patient with unilateral adrenal hyperplasia: a case report // *Cases Journal*. – 2009. – V. 2. – No. 1. – P. 1–5.
5. Becker N.J. et al. Polymyositis with hypokalemia: correction with potassium replacement in the absence of steroids // *The Journal of Rheumatology*. – 1987. – V. 14. – No. 5. – P. 1042–1044.
6. Ma J.T.C. et al. Fifty cases of primary hyperaldosteronism in Hong Kong Chinese with a high frequency of periodic paralysis. Evaluation of techniques for tumour localisation // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 1986. – T. 61. – No. 2. – P. 1021–1037.
7. Torres P.A. et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Ochsner Journal*. – 2015. – V. 15. – No. 1. – P. 58–69.
8. Knochel J.P. et al. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1972. – V. 51. – No. 7. – P. 1750–1758.
9. Wen Z. et al. Rhabdomyolysis presenting with severe hypokalemia in hypertensive patients: a case series // *BMC Research Notes*. – 2013. – V. 6. – No. 1. – P. 1–4.
10. Zavatto A. et al. Hypokalemic rhabdomyolysis: a rare manifestation of primary aldosteronism // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2015. – V. 19. – No. 20. – P. 3910–3916.
11. Pecnik P. et al. Two cases of hypokalaemic rhabdomyolysis: same but different // *Case Reports*. – 2018. – V. 2018. – P. bcr-2017-223609.
12. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // *Clinical endocrinology*. – 2007. – V. 66. – No. 5. – P. 607–618.
13. Young Jr W.F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives // *Journal of Internal Medicine*. – 2019. – V. 285. – No. 2. – P. 126–148.
14. Gonzalez R.J. et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note // *Surgery*. – 2005. – V. 138. – No. 6. – P. 1078–1086.
15. Бояринцев В.В. и др. Рабдомиолиз. Междисциплинарный подход. Под ред. В.В. Бояринцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 114 с. [Boyarintsev V.V. et al. Rhabdomyolysis. An interdisciplinary approach. Edited by V.V. Boyarintsev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023. – 114 p. In Russian].

## ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ОРГАНИЗАЦИИ

Т.Т. Алиев\*, И.В. Вдовина, И.К. Иосава, С.М. Крыжановский, М.А. Берестовой, Е.В. Есин, М.А. Самушия  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## REGISTRATION OF THE RESULTS OF INTELLECTUAL ACTIVITY IN AN ORGANIZATION

T.T. Aliev\*, I.V. Vdovina, I.K. Iosava, S.M. Kryzhanovskiy, M.A. Berestovoy, E.V. Esin, M.A. Samushia  
Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: aliev\_ft@cgma.su

### Аннотация

В статье представлены виды и порядок оформления результатов интеллектуальной деятельности согласно действующему российскому законодательству, с учетом сложившейся практики в интеллектуальном праве. В статье указано законодательство, которым необходимо руководствоваться организациям при обеспечении правовой охраны интеллектуальной собственности.

**Ключевые слова:** результаты интеллектуальной деятельности, организация охраны интеллектуальной собственности, интеллектуальное право, распределение прав.

### Abstract

The authors present types and procedure for the registration of intellectual activity results according to the current Russian legislation, taking into account the standing practice in the intellectual law. The article specifies the legislation which authors and organizations should follow to for ensuring the legal protection of intellectual property.

**Keywords:** results of intellectual activity, intellectual property protection, intellectual property law.

*Ссылка для цитирования: Алиев Т.Т., Вдовина И.В., Иосава И.К., Крыжановский С.М., Берестовой М.А., Есин Е.В., Самушия М.А. Порядок оформления результатов интеллектуальной деятельности в организации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 104–107.*

Законодательство Российской Федерации (РФ) в области правового регулирования интеллектуальной собственности определяется Конституцией РФ, Гражданским кодексом РФ (ГК РФ), федеральными законами, подзаконными нормативно-правовыми актами и международными соглашениями.

Статья 44 Конституции РФ гарантирует каждому свободу литературного, художественного, научного, технического и других видов творчества, преподавания.

В статье 1225 ГК РФ перечислены следующие охраняемые результаты интеллектуальной деятельности (РИД): произведения науки, литературы и искусства; программы для электронных вычислительных машин (программы для ЭВМ); базы данных; исполнения; фо-

нограммы; сообщение в эфир или по кабелю радио- или телепередач (вещание организаций эфирного или кабельного вещания); изобретения; полезные модели; промышленные образцы.

Гражданским кодексом РФ законодатель определил РИД в научно-технической сфере, которым предоставляется правовая охрана по российскому законодательству (табл. 1).

Правообладателями исключительных прав на созданные в организациях РИД при соблюдении определенных законом условий могут являться:

- автор (работник, выполняющий свои трудовые обязанности или конкретное задание работодателя);
- работодатель (подрядчик, исполнитель работ по

Таблица 1

### Результаты интеллектуальной деятельности в научно-технической сфере

Основной источник права (статьи ГК РФ)	Перечень результатов интеллектуальной деятельности в научно-технической сфере
1349	Объекты патентных прав, отвечающие установленным требованиям к изобретениям и полезным моделям. Такими объектами являются в том числе научные работы. РИД в сфере художественного конструирования, отвечающие установленным требованиям к промышленным образцам
1259–1261	Объекты авторских прав, отвечающие требованиям, установленным к программам для ЭВМ и базам данных
1465	Секреты производства (ноу-хау)
1448	Топологии интегральных микросхем

договору подряда или по договору на выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР));

- заказчик работ по договору подряда или по договору на выполнение НИОКР, при выполнении которых получен охраноспособный РИД (РИД, которому может предоставляться правовая охрана по российскому законодательству), и/или организация, финансирующая (полностью или частично) работы, при выполнении которых получен РИД;
- Российская Федерация, субъект Российской Федерации или муниципальное образование при выполнении работ по государственному или муниципальному контракту;
- третьи лица, в том числе любые физические и юридические лица, обладающие исключительными правами на РИД на законных основаниях, в том числе получившие исключительные права по договору отчуждения или в порядке универсального правопреемства (наследования, реорганизации юридического лица) и при обращении взыскания на имущество.

Распределение прав на РИД, созданные по договору или государственному контракту, регулируется нормами ГК РФ. Раздел VII ГК РФ регламентирует распределение прав на результаты работ, которым предоставляется правовая охрана как РИД (интеллектуальная собственность). При этом распределение прав на результаты, созданные за счет бюджетных средств, имеет дополнительные особенности по определению обладателя интеллектуальных прав [1].

### Порядок и перечень действий по осуществлению правовой охраны создаваемых РИД

Автором РИД признается гражданин, творческим трудом которого создан такой результат. Исключительное право на этот РИД первоначально возникает у его автора. Это право может быть передано автором другому лицу по договору, а также может перейти к другим лицам по иным основаниям, установленным законом [2].

РИД, создаваемые в организациях научно-технической сферы, как правило, должны являться служебными, они созданы при выполнении работником его трудовых обязанностей или конкретного задания работодателя, в том числе при выполнении работ по договорам на выполнение научно-исследовательских, опытно-технологических и конструкторских работ. Служебными могут признаваться также РИД, полученные при осуществлении трудовой деятельности при участии в конкурсах и выполнении конкурсных заданий, если участие работника в конкурсе определено как конкретное задание работодателя [1]. В этом случае по закону исключительные права на все служебные РИД принадлежат работодателю, если трудовым или иным договором между работником и работодателем не предусмотрено иное. Работодатель имеет право [3]:

- получать охранный документ на служебный РИД;
- устанавливать режим коммерческой тайны в отношении РИД;
- отчуждать право на получение охранного документа другому лицу;

- предоставлять права использования РИД другому лицу;
- использовать результат любым не противоречащим закону способом.

Информируя работодателя о создании способного к правовой охране РИД, автор представляет в соответствующее структурное подразделение организации, занимающееся вопросами интеллектуальной собственности (патентную службу), следующие материалы:

- заявление о создании служебного или созданного по личной инициативе РИД;
- краткое техническое описание РИД (сущность, сравнение с лучшими известными аналогами, преимущества, сведения о предполагаемом использовании; для программ для ЭВМ или базы данных – сведения о созданном объекте; в описании ноу-хау приводятся его существенные признаки, совокупность которых необходима и достаточна для получения ожидаемого от его использования результата);
- сведения о договоре на НИОКР, при выполнении работ по которому получен РИД.

### Установление обладателя прав на созданный РИД

Суть данного этапа проведения работ заключается в информировании сторон договора и заинтересованных лиц о факте создания охраноспособного результата, проверки соблюдения сторонами предписанных законом сроков принятия решений, касающихся закрепления прав и установления на этом основании обладателя прав на созданный объект исключительных прав.

Процедура выполняемых организацией-работодателем действий зависит от распределения прав на созданный охраноспособный результат.

Для результатов работ, созданных по договорам или контрактам, действуют следующие законодательные нормы.

Права на РИД, созданные при выполнении договора подряда или договора на выполнение НИОКР или технологических работ, в том числе на объекты, способные к правовой охране, могут принадлежать как заказчику, так и исполнителю работ или заказчику и исполнителю одновременно. При этом под исполнителем имеется в виду организация, являющаяся исполнителем работ по договору, которая для автора-создателя охраноспособного РИД является работодателем.

В случае выполнения работ по государственным контрактам интересы и правомочия Российской Федерации, субъекта Российской Федерации или муниципального образования представляет государственный заказчик. При этом в соответствии с нормами закона и/или условиями государственных контрактов права на РИД могут принадлежать [1]:

- организации, выполняющей государственный или муниципальный контракт (исполнителю, он же работодатель);
- Российской Федерации, субъекту Российской Федерации или муниципальному образованию, от имени которых выступает государственный или муниципальный заказчик;
- совместно исполнителю и Российской Федерации, исполнителю и субъекту Российской Федерации или исполнителю и муниципальному образованию.

## Варианты распределения прав на результаты интеллектуальной деятельности

Правообладатель	Работодатель	Заказчик или РФ, субъект РФ или муниципальное образование	Заказчик и исполнитель совместно или РФ, субъект РФ или муниципальное образование и организация – исполнитель работ совместно
Порядок осуществления правовой охраны создаваемых РИД	Руководитель организации с учетом мнения патентного поверенного или другого лица (патентной службы какой-либо организации) принимает решение о получении на него охранного документа, о сохранении в качестве ноу-хау или о возможном отчуждении права на данный РИД третьим лицам. При выполнении работ по государственному контракту работодатель информирует государственного заказчика о созданном охраноспособном результате, если это предусмотрено условиями государственного контракта	Руководитель организации-исполнителя (работодатель) незамедлительно информирует заказчика или государственного заказчика о созданном охраноспособном результате, а также сообщает об этом автору. Заказчик работ по договору, которому принадлежат права на созданные результаты, осуществляет все действия, связанные с правовой охраной созданных результатов, получением охранных документов на свое имя и/или введением режима коммерческой тайны в своей организации, с привлечением к проведению указанных работ автора. Если же результаты работ подлежат закреплению за РФ, субъектом РФ или муниципальным образованием, государственный заказчик принимает решение о получении охранных документов на созданные РИД или решение о сохранении сведений в тайне	Руководитель организации информирует заказчика (государственного заказчика) о создании охраноспособного РИД и направляет ему предложения о возможном распределении прав и предполагаемой форме правовой охраны
Срок принятия мер по правовой охране РИД	В течение четырех месяцев подается заявка на получение патента на объекты патентного права на имя работодателя или принимается решение о сохранении этих сведений в тайне (охрана в режиме коммерческой тайны), о чем информируются автор и государственный заказчик	Государственный заказчик в течение установленного законом шестимесячного срока (п. 2 ст. 1373 ГК РФ) подает заявку на получение патента	В сроки, установленные договором или государственным контрактом, рассматриваются предложения заказчика (государственным заказчиком), а результаты рассмотрения и принятое решение доводятся до сведения руководителя организации, о чем уведомляется автор
Меры по правовой охране РИД в случаях, когда лицо, имеющее право первым подать заявку на патент, не подало такую заявку	Автор должен быть извещен о принятом решении в отношении созданного им РИД в срок не позднее четырех месяцев с даты уведомления им работодателя о получении результата, способного к правовой охране. Если в указанный срок работодатель не примет соответствующего решения, то право на получение патента на объект патентных прав переходит работнику (автору). В зависимости от принятого решения в отношении созданного РИД, работодатель или осуществляет их регистрацию в Роспатенте, или принимает меры для сохранения этих объектов в тайне (охрана в режиме коммерческой тайны). О намерении осуществить определенные действия по правовой охране созданных результатов информируются автор и государственный заказчик. Исключительное право на секрет производства (ноу-хау) принадлежит исполнителю, и в отношении него вводится режим коммерческой тайны	Если государственный заказчик в течение установленного законом шестимесячного срока (п. 2 ст. 1373 ГК РФ) не подаст заявку на получение патента, право на получение патента переходит организации, руководитель которой принимает решение о форме и порядке правовой охраны и сообщает об этом государственному заказчику и автору. Для программ для ЭВМ, баз данных, топологий интегральных микросхем срок принятия решения не установлен	–

Возможны варианты распределения прав на РИД по законодательству РФ (табл. 2).

### Порядок оформления прав на созданные РИД

В случае выполнения работ по контракту или договору, согласно которому права на полученные результаты принадлежат исполнителю работ организации, последний производит их регистрацию в федеральном органе исполнительной власти по интеллектуальной собственности, о чем информирует автора и государственного заказчика. Заявки на получение охранных документов оформляются на имя организации. В случае выполнения работ по контракту в соответствующей графе заявления отмечается, что данный результат получен в рамках выполнения работ по государственному контракту.

Если принято решение о сохранении этих объектов в тайне, руководитель организации обеспечивает необходимые меры для сохранения этих объектов в режиме коммерческой тайны.

При выполнении работ по контракту порядок правовой охраны и использования прав на полученные результаты обычно определяется отдельным соглашением сторон, являющимся неотъемлемой частью государственного контракта. Даже если права по государственному контракту принадлежат заказчику работ, обязанности по оформлению правовой охраны, как правило, возлагаются на исполнителя. Поэтому по указанию государственного заказчика организация-исполнитель в соответствии с условиями контракта осуществляет процедуру правовой охраны и подает заявки на выдачу охранного документа на имя Российской Федерации. Введение и соблюдение режима коммерческой тайны в отношении полученных по контракту результатов также осуществляет организация, а распоряжение этими результатами осуществляется государственным заказчиком.

При совместном праве сторон на созданные по договору или контракту РИД подачу заявок на выдачу патентов (свидетельств) осуществляет сторона, указанная в договоре, а при выполнении работ по государственному контракту – как правило, организация-исполнитель (работодатель). Исключительное право на секрет производства (ноу-хау) принадлежит совместно исполнителю и заказчику (государственному заказчику, выступающему от имени Российской Федерации). Мероприятия по введению и соблюдению режима коммерческой тайны в отношении полученных по контракту результатов осуществляет как организация, так и заказчик (государственный заказчик).

### Заключение

В условиях роста конкуренции и рыночной неопределенности получение и регистрация охранных документов на РИД в Роспатенте является необходимым условием для своевременного выявления и защиты объектов интеллектуальной собственности организации. Поэтому работа по подаче заявок, в том числе установление обладателя прав на РИД, крайне важна, особенно для организации.

Понимание порядка и основ защиты интеллектуальной собственности способствует увеличению эффективности в части охраны нематериальных прав организации.

### Литература

1. Обеспечение правовой охраны и использование результатов интеллектуальной деятельности для инновационных малых и средних предприятий [Электронный источник]. [Provision of legal protection and use of intellectual activity results for innovative small and medium-sized enterprises In Russian]. URL: <https://www1.fips.ru/about/tspti-tsentr-podderzhki-tekhnologiy-i-innovatsii/obespechenie-pravovoy-okhrany-.php/>.
2. Конституция Российской Федерации, ст. 44 [Электронный источник]. [Constitution of the Russian Federation, Article 44. In Russian]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/).
3. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть четвертая), ст. 1228 [Электронный источник]. [Civil Code of the Russian Federation (Part Four), Article 1228. In Russian]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_64629/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64629/).
4. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть четвертая), ст. 1370 [Электронный источник]. [Civil Code of the Russian Federation (Part Four), Article 1370. In Russian]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_64629/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64629/).

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

