

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 2, 2024 г.

Главный редактор – Вербовой Д.Н., Москва

Заместитель главного редактора –
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., Москва

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

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

№ 2, 2024

Chief Editor – Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor – Boyarintsev V.V. (Moscow)

Executive Editor – Zubarev A.V. (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
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. (Москва)
Бухтияров И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Вершинина М.Г., доцент, д.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)
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)
Иванов П.А., доцент, 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)

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)
Мяев И.В., академик РАН, профессор, 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)
Тер-Акопян А.В., д.м.н. (Москва)
Фриго Н.В., д.м.н. (Москва)
Хан М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Червинская А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чорбинская С.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шатохина Е.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Шикина И.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Якушенкова А.П., д.м.н. (Москва)

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

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

Учредитель и издатель:
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7(499) 140-29-54
Редакция:
E-mail: km@cgma.su
Web: www.kremlin-medicine.ru
Зав редакцией: А.П. Якушенкова.
Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой
Выпускающий редактор: Н.А. Рамос
Корректор: Е.С. Самойлова
Дизайнер: Н.Н. Никашин

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

Kremljovskaya Medicina. 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: A.P. Iosava, S.M. Kryzhanovskiy, M.A. 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

№ 2, 2024

Original article

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

- 5** **OPTIONS FOR THE TREATMENT OF EROSIVE AND ULCERATIVE LESIONS OF THE STOMACH AND DUODENAL BULB IN PATIENTS WITH OCCLUSIVE-STENOTIC CHANGES IN THE ABDOMINAL AORTA**

I.A. Gritskova, I.G. Ponomarenko

- 11** **ULTRAPHONOPHORESIS OF GEL WITH TRANSEPIDERMAL AND DOUBLE PROTEOLYTIC ACTIVITY IN THE CORRECTION OF SCAR DEFECTS OF THE SKIN**

A.V. Sobolev, D.V. Trishkin, G.N. Ponomarenko, S.G. Grigoriev

- 18** **MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH NERVOUS TENSION**

I.S. Vladimirova, L.S. Kruglova, O.V. Sviridov, M.A. Samushiya

- 23** **POTENTIALS OF STANDARDIZED SELF-ASSESSMENT SCALES FOR ANXIETY AND DEPRESSION APPLIED IN PATIENTS WITH PSORIASIS: SCALES-QUESTIONNAIRES FOR DEPRESSION**

A.N. Severtsev, V.I. Vecherko, I.Z. Kitiashvili, E.I. Brekhov,
I.G. Repin, V.D. Anosov, K.E. Rzebebaev, Sh.R. Dzhurakulov,
A.B. Guseinov, S.N. Biurchiev, A.F. Shmakov, M.I. Muskhanov,
I.A. Kumykov, M.A. Hokonov, T.V. Gakhramanov, A.D. Jabbarova

- 30** **BLEEDINGS IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS (PANCREONECROSIS)**

D.A. Morozov, A.I. Asmanov, M.M. Polunin, O.A. Breeva

- 39** **SURGICAL MANAGEMENT OF CHOANAL RESTENOSIS AND REHABILITATION OF CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE AFTER TRACHEOSTOMY AND CHOANOPLASTY**

V.R. Kirakosyan, V.V. Boyarintsev, S.V. Zhuravlev, N.V. Zakaryan,
A.G. Davtyan, V.N. Ardashov, E.B. Molokhoyev, E.M. Novikov,
Yu.Yu. Titarova, A.O. Antserova

- 43** **CLINICAL AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF TRANSCATHETER IMPLANTATION OF THE AORTIC VALVE. APPLICATION IN EMERGENCY STATES**

E.Yu. Starkova, E.A. Melnikova, N.N. Vladimirova,
A.N. Chichva, N.V. Kozlova, N.Yu. Markina

- 47** **ULTRASOUND DIAPHRAGMATIC FUNCTION ASSESSMENT IN HEMIPARETIC PATIENTS AFTER STROKE: PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL STUDY**

S.P. Shevkina, S.I. Zhestovskaya, E.V. Lebedeva

- 54** **TWO-DIMENSIONAL SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY: RATIONAL VALUE IN THE BI-RADS SYSTEM**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2024

Оригинальная статья

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

- 5** **ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИВНО-СТЕНОТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ**

И.А. Грицкова, И.Г. Пономаренко

- 11** **УЛЬТРАФОНОФОРЕЗ ГЕЛЯ С ТРАНСЭПИДЕРМАЛЬНОЙ И ДВОЙНОЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В КОРРЕКЦИИ РУБЦОВЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ**

А.В. Соболев, Д.В. Тришкин, Г.Н. Пономаренко, С.Г. Григорьев

- 18** **МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕРВНЫМ НАПРЯЖЕНИЕМ**

И.С. Владимирова, Л.С. Круглова, О.В. Свиридов, М.А. Самушия

- 23** **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ШКАЛ САМООЦЕНКИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ: ШКАЛЫ-ОПРОСНИКИ ДЕПРЕССИИ**

А.Н. Северцев, В.И. Вечорко, И.З. Китиашвили, Е.И. Брехов,
И.Г. Репин, В.Д. Аносов, К.Э. Ржебаев, Ш.Р. Джуракулов,
А.Б. Гусейнов, С.Н. Бюрчиев, А.Ф. Шмаков, М.И. Мусханов,
И.А. Кумыков, М.А. Хоконов, Т.В. Гахраманов, А.Д. Джаббарова

- 30** **КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ (ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ)**

Д.А. Морозов, А.И. Асманов, М.М. Полунин, О.А. Бреева

- 39** **ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗАХ ХОАН И РЕАБИЛИТАЦИЯ С ТРАХЕОСТОМОЙ ПОСЛЕ ХОАНОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

В.Р. Киракосян, В.В. Бояринцев, С.В. Журавлев, Н.В. Закарян,
А.Г. Давтян, В.Н. Ардашев, Е.Б. Молохоев, Е.М. Новиков,
Ю.Ю. Титарова, А.О. Анцерева

- 43** **КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Е.Ю. Старкова, Е.А. Мельникова, Н.Н. Владимирова,
А.Н. Чичва, Н.В. Козлова, Н.Ю. Маркина

- 47** **ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМИПАРЕЗОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНСУЛЬТА С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

С.П. Шевкина, С.И. Жестовская, Е.В. Лебедева

- 54** **ДВУМЕРНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ: РАЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В СИСТЕМЕ BI-RADS**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2024

И.К. Солдатов, Г.А. Гребнев, А.Н. Солдатов,
А.С. Багненко

- 58** ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЗУБОВ КАРИЕСОМ ВОСПИТАННИКОВ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ МИНОБОРОНЫ РОССИИ С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

А.А. Благинин, Т.А. Лапшина, Ю.А. Емельянов,
Д.В. Баковец, Е.А. Дудина

- 64** ПЕРЕНОСИМОСТЬ УМЕРЕННЫХ СТЕПЕНЕЙ ГИПОКСИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИМИ ЖЕНСКОГО ПОЛА В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

А.М. Билый, И.В. Баранов, Д.Д. Сардаров, Я.В. Баранов,
М.А. Рыжиков, Р.В. Настаев, В.В. Жижин

- 68** РАЗНИЦА АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ У ЛИЦ РАЗЛИЧНОГО ТЕМПЕРАМЕНТА В УСЛОВИЯХ АРКТИКИ

Лекция

Т.И. Грушина, А.И. Уянаева, В.В. Жаворонкова,
И.Э. Мусаев

- 73** РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ В УСЛОВИЯХ ПРЕБЫВАНИЯ В САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ. Лекция. Часть 2

Обзорная статья

М.С. Кочергина, М.А. Самушия, Т.Г. Диланян,
С.В. Юренева, В.В. Титова, Е.Ю. Харитоненкова

- 77** МЕСТО ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В СТРУКТУРЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Р.Р. Искандаров

- 82** УПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАК ФАКТОР КРИМИНАЛЬНОЙ АГРЕССИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г. Дгебуадзе, А.А. Шумский, С.В. Крылов, А.К. Орлецкий

- 88** ПРИМЕНЕНИЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

М.В. Субботина, М.И. Пыков

- 93** УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРТАНИ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

CONTENTS

No 2, 2024

I.K. Soldatov, G.A. Grebnev, A.N. Soldatov,
A.S. Bagnenko

- 58** PREDICTION OF THE INTENSITY OF DENTAL CARIES AMONG STUDENTS OF EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF THE MINISTRY OF DEFENSE OF THE RUSSIAN FEDERATION BY ALGORITHMS OF THE MACHINE LEARNING

A.A. Blaginin, T.A. Lapshina, Yu.A. Emelyanov,
D.V. Bacovets, E.A. Dudina

- 64** MODERATE HYPOXIA TOLERANCE BY MILITARY FEMALES IN DIFFERENT PHASES OF THEIR OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE

A.M. Bily, I.V. Baranov, D.D. Sardarov, Ya.V. Baranov,
M.A. Ryzhikov, R.V. Nastaev, V.V. Zhizhin

- 68** VARIOUS ADAPTIVE CAPABILITIES OF PERSONS WITH DIFFERENT TEMPERAMENT TYPES IN THE ARCTIC SURROUNDING

Lecture

T.I. Grushina, A.I. Uyanaeva, V.V. Zhavoronkova,
I.E. Musaev

- 73** REHABILITATION OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS IN SANATORIUM AND RESORT INSTITUTIONS IN RUSSIA. Lecture. Part 2

Review

M.S. Kochergina, M.A. Samushiya, T.G. Dilanyan,
S.V. Yureneva, V.V. Titova, E.Yu. Kharitonenkova

- 77** THE ROLE OF PSYCHOPATHOLOGY IN PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

R.R. Iskandarov

- 73** PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AS A FACTOR OF CRIMINAL AGGRESSION: CURRENT STATE-OF-ART OF THE PROBLEM

G. Dgebuadze, A.A. Shumsky, S.V. Krylov, A.K. Orletsky

- 88** ROBOT-ASSISTED TECHNIQUES IN PRIMARY HIP REPLACEMENT

M.V. Subbotina, M.I. Pykov

- 93** ULTRASOUND EXAMINATION OF THE LARYNX: EXPERIENCE AND PROSPECTS

CONTENTS

No 2, 2024

S.V. Zhuravlev, Yu.Yu. Ostavnova, A.A. Fedorova

100 THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

A.V. Artemenko, G.V. Kozyrev,
S.P. Darenkov, D.T. Manasherova

105 BLADDER EXSTROPHY: MODERN APPROACHES TO ITS MANAGEMENT

D.E. Kutepov, I.N. Pasechnik, V.V. Boyarintsev

110 EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN PATIENTS WITH LIVER FAILURE: THIRTY YEARS LATER

Clinical case

I.A. Redko, A.V. Mironov, A.V. Kuznecov, Yu.Yu. Titarova,
S.V. Gavrilov, V.G. Pasco, M.A. Stepanyan, T.G. Pelishenko,
M.B. Bazarova, S.V. Zhuravlev, V.V. Boyarintsev

117 SEVERE MULTIPLE TRAUMA COMPLICATED BY BACTERIAL MENINGITIS AND SEPSIS

Clinical experience

A.V. Rostovych, E.V. Ikonnikova,
S.L. Matusevich, L.S. Kruglova

121 AN EARLY DIAGNOSTICS OF GRANULOMATOUS ROSACEA IN COSMETOLOGY AND DERMATOLOGY

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

№ 2, 2024

С.В. Журавлев, Ю.Ю. Отставнова, А.А. Федорова

100 ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

А.В. Артеменко, Г.В. Козырев,
С.П. Даренков, Д.Т. Манашерова

105 ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Д.Е. Кутепов, И.Н. Пасечник, В.В. Бояринцев

110 ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ТРИДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ

Клинический случай

И.А. Редько, А.В. Миронов, А.В. Кузнецов, Ю.Ю. Титарова,
С.В. Гаврилов, В.Г. Пасько, М.А. Стеpanyan, Т.Г. Пелишенко,
М.Б. Базарова, С.В. Журавлев, В.В. Бояринцев

117 ТЯЖЕЛАЯ СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА, ОСЛОЖНЕННАЯ БАКТЕРИАЛЬНЫМ МЕНИНГИТОМ И СЕПСИСОМ

Клинический опыт

А.В. Ростовых, Е.В. Иконникова,
С.Л. Матусевич, Л.С. Круглова

121 РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ РОЗАЦЕА В КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Подписано в печать 27.05.2024 г.
Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Уч.-изд. листов 15.1. Усл.-печ. листов 15.5. Тир. 1000.
Зак. 24-Z-0603.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X



ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИВНО-СТЕНОТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

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

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

OPTIONS FOR THE TREATMENT OF EROSIIVE AND ULCERATIVE LESIONS OF THE STOMACH AND DUODENAL BULB IN PATIENTS WITH OCCLUSIVE-STENOTIC CHANGES IN THE ABDOMINAL AORTA

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

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

*E-mail: shuleshova@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение особенностей клинического течения, эндоскопических проявлений и лечения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с окклюзивно-стенотическими изменениями брюшного отдела аорты. **Материалы и методы.** В исследование были включены 118 больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты (основная группа, ОГ). Группу сравнения составили 120 пациентов без атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Больные обеих групп имели атеросклероз коронарных артерий. Возраст исследуемых составил 45–89 лет. У всех пациентов выявлена патология верхних отделов ЖКТ. Медикаментозная терапия эрозивно-язвенного поражения (ЭЯП) слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ в обеих группах состояла из пантопразола и ребамипида. Эндоскопический контроль выполняли каждые 28 дней терапии. **Результаты.** Основными симптомами у пациентов ОГ являлись боль в животе, тяжесть в эпигастрии после еды и снижение аппетита. Эндоскопически чаще всего выявлялись эрозии и язвы желудка. При контрольном визите (через 28 дней) клинические симптомы исчезли у незначительного количества больных, заживление ЭЯП происходило медленно, и на 56-й день наблюдения они сохранялись у 50% пациентов. **Заключение.** Динамика заживления ЭЯП желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки в ОГ имела медленный темп без статистически значимых показателей. Длительное заживление ЭЯП слизистой у пациентов ОГ, вероятнее всего, связано с нарушением кровообращения в органах ЖКТ, вызванного атеросклеротическими изменениями сосудов.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, окклюзивно-стенотические изменения брюшного отдела аорты, ингибиторы протонной помпы, мезентериальная ишемия, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, ребамипид.

Abstract

Purpose. To study specific features of the clinical course, endoscopic manifestations and management of upper gastrointestinal tract pathologies in patients with occlusive-stenotic changes in the abdominal aorta. **Materials and methods.** 118 patients with atherosclerosis of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta were included in the trial. The comparison group consisted of 120 patients without atherosclerosis of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta. Patients in both groups had atherosclerosis of coronary arteries. They aged 45–89, and all of them had pathological changes in their upper gastrointestinal tract. Medicamentous therapy for ulcerative-erosive lesions of the upper gastrointestinal mucous in both groups included Pantoprazole and Rebamipide. Endoscopic monitoring was performed every 28 days during therapy. **Results.** Basic symptoms in patients from the main group were: abdominal pain, heaviness in the epigastrium after eating and loss of appetite. Endoscopically, gastric erosions and ulcers were most often revealed. At the control visit (in 28 days), clinical symptoms disappeared in a small number of patients, healing of the ulcerative lesions progressed slowly, and on day 56 of follow-up these symptoms still persisted in 50% of patients. **Conclusion.** Healing dynamics of erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenal bulb in the main group was hyposthenic without statistically significant signs. Such a slow healing was most likely predisposed by the impaired circulation in the gastrointestinal tract caused by atherosclerotic changes in blood vessels.

Keywords: erosive and ulcerative lesions, stomach, duodenal bulb, occlusive-stenotic changes in abdominal aorta, proton pump inhibitors, mesenteric ischemia, chronic and ischemic diseases of digestive organs, Rebamipide.

Ссылка для цитирования: Лисица А.А., Шулешова А.Г., Данилов Д.В., Комлев А.Е., Голикова З.Н. Возможности лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с окклюзивно-стенотическими изменениями брюшного отдела аорты. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 5–10.

Хроническую мезентериальную ишемию (ХМИ) определяют как недостаточность кровоснабжения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чаще всего обусловленную атеросклеротическим стенозом одной или нескольких

мезентериальных артерий. В большинстве случаев пациенты обращаются с постпрандиальной болью в животе и потерей веса, однако могут быть и другие симптомы, такие как дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея

или запор. Раннее выявление и диагностика ХМИ важны для своевременного лечения, улучшения качества жизни и предотвращения острой ХМИ.

Характер изменений органов пищеварительной системы, вызванных ишемией, разнообразен. Наиболее распространенным вариантом хронической ишемической болезни органов пищеварения (ХИБОП) является ишемическая гастродуоденопатия, протекающая в виде атрофического или неатрофического гастродуоденита, развития эрозий или язв в желудке и/или двенадцатиперстной кишке [1]. Гастродуоденальные эрозии и язвы, обусловленные абдоминальной ишемией, отличаются множественностью, значительными размерами, малосимптомностью или асимптомностью, низкой эффективностью консервативной терапии и риском рецидивирующих кровотечений [2]. Как правило, они развиваются у пожилых и полиморбидных пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов, значительная часть которых оказывает неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ. Появление эрозий и язв нередко ассоциируется с обострением или прогрессированием основного заболевания – с перепадами артериального давления, приступами ишемической болезни сердца, развитием аритмий, острого инфаркта миокарда, нарушением мозгового кровообращения. Особую опасность представляют эрозивно-язвенные поражения (ЯЭП) слизистой оболочки ЖКТ, в отсутствие должного лечения приводящие к осложнениям – желудочно-кишечным кровотечениям или перфорации [3].

По клиническому течению ХМИ делится на три функциональных класса [4]: первый функциональный класс – отсутствие нарушения кровотока в покое, нет ярко выраженной симптоматики, появление абдоминальной боли после нагрузочной пробы; второй функциональный класс – наличие признаков расстройств кровообращения в покое и усиление их после функциональной нагрузки, проявляющихся в виде выраженной клинической симптоматики (болевой, диспепсической синдромы, похудение, нарушение функции поджелудочной железы, дисфункция кишечника); третий функциональный класс – выраженные циркуляторные расстройства, обнаруживаемые в покое, сочетающиеся с постоянным болевым синдромом, выраженным похудением и дистрофическими изменениями органов пищеварения.

Лечение пациентов с ХИБОП представляет собой сложную задачу. Пациентам с ХМИ первого функционального класса, по мнению многих авторов, следует проводить консервативное лечение: диетотерапию, коррекцию нарушений липидного обмена, прием антиоксидантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию. Тактику лечения пациентов со вторым функциональным классом рекомендуется выбирать индивидуально. Выбор вида лечения должен основываться на результатах рентгеноконтрастной аортоартериографии. При выявлении у этих больных гемодинамически незначимых стенозов висцеральных артерий показана консервативная терапия. Гемодинамически значимые стенозы требуют эндоваскулярного или хирургического лечения. Сразу после инвазивного лечения назначается антитромбоцитарная терапия для улучшения реологии крови и тканевого метаболизма. Часто антитромбоцитарная терапия сочетается с назначением антикоагулянтных препаратов, что увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с эрозивным или язвенным поражением верхних отделов ЖКТ [4, 5].

Терапия ЯЭП верхних отделов ЖКТ проводится по общепринятым правилам лечения язвенной болезни, эрозивных изменений и основана на приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП). Препараты характеризуются высокой избирательностью действия, метаболизируются в печени с помощью ферментов из системы цитохрома P450, их метаболиты проникают в париетальные клетки желудка и активируются при кислотном значении pH [6].

Антисекреторный эффект ИПП определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальных клеток, и периодом полужизни протонного насоса. Для того чтобы клетка снова начала продукцию соляной кислоты, необходимо вновь синтезировать протонные помпы, свободные от связи с ингибитором. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Обычно половина помп обновляется у человека за 30–48 часов. Длительность действия различных ИПП при использовании равных доз с уровнем интрагастрального pH менее 2.0 практически одинакова. Повышение дозы препарата приводит к увеличению его концентрации и усилению антисекреторного эффекта. Поскольку для образования действующей формы препарата необходима кислая среда, оптимальная эффективность достигается при приеме ИПП за 30 минут до еды.

Кроме ИПП, в последнее время применяется ребамипид (регулятор синтеза эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и в содержимом желудочного сока), оказывающий цитопротективное действие в отношении слизистой желудка, повышающий содержание слизи, улучшающий кровоснабжение СОЖ [7]. Механизм энтеропротективного действия ребамипида связан с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера вследствие увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций [8, 9]. Ребамипид включен в ряд российских клинических рекомендаций и консенсусных документов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [10, 11]. Применение ребамипида у пациентов с атеросклеротическими стенозами непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты не изучено.

Цель исследования – изучение особенностей клинического течения, эндоскопических проявлений и лечения патологии верхних отделов ЖКТ у больных с окклюзивно-стенотическими изменениями брюшного отдела аорты.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 118 больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Группу сравнения составили 120 пациентов без атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Больные обеих групп имели атеросклероз коронарных артерий, их возраст составил от 45 до 89 лет. У всех пациентов имелась патология верхних отделов ЖКТ, выявленная при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Диагностическую ЭГДС выполняли эндоскопами EVIS EXERA II GIF-N180 фирмы OLYMPUS: оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с применением NBI и ZOOM, выполняли биопсию слизистой пищевода, тела и антрального отдела желудка.

Таблица 1

Результаты изучения рН-метрии желудка

Группа	Гиперацидность, абс. (%)	Нормацидность, абс. (%)	Гипоацидность, абс. (%)	Анацидность, абс. (%)
Основная группа	6 (5.1)	21 (17.8)	90 ^{*,+} (76.3)	1
Контрольная группа	68 (56.7)	41 (34.2)	11 (9.2)	0

* Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

+ Различия достоверны при сравнении среди пациентов ОГ ($p < 0.05$).

Таблица 2

Распределение обследованных пациентов по характеру клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта

Симптом	Основная группа (n = 118)		Контрольная группа (n = 120)	
	Абс.	%	Абс.	%
Боль в животе:	90 [*]	76.3	50	41.7
■ ноющая;	63 ⁺	53.4	32	26.7
■ приступообразная	27	22.9	18	15
Локализация боли				
■ в эпигастральной области;	66 ⁺⁺	55.9	41	31.2
■ в правом подреберье;	8	6.8	2	1.7
■ в левом подреберье;	6	5	6	5
■ в околопупочной области	11 ^{**}	9.3	1	0.8
Тяжесть в эпигастрии после еды	104 ^{***}	88.1	84	70
Изжога	39	33	36	30
Тошнота	35 ^{****}	29.7	10	8.3
Рвота	32 ^{****}	27.1	2	1.7
Снижение аппетита	89 [#]	75.4	12	10
Нарушение стула:				
■ запоры;	52 ^{##,+++}	44	25	20.8
■ неустойчивый стул	14	11.9	10	8.3
Снижение массы тела	41 ^{***}	34.8	9	7.5

* Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

+ Различия достоверны при сравнении характера боли в животе среди пациентов ОГ ($p < 0.05$).

** Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

++ Различия достоверны при сравнении локализации боли в животе среди пациентов ОГ ($p < 0.05$).

*** Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

**** Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

+++ Различия достоверны при сравнении характера нарушения стула среди пациентов ОГ ($p < 0.05$).

*** Различия достоверны при сравнении пациентов ОГ и КГ ($p < 0.05$).

Определение кислотной продукции выполнялось методом эндоскопической рН-метрии (АГМ-03), результаты приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что гипоацидное состояние наиболее характерно для пациентов ОГ (76.3%), при этом различия достоверны ($p < 0.05$).

Медикаментозная терапия ЭЯП слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ в обеих группах одинаковая: ИПП (пантопразол) 40 мг два раза в день за 30 минут до еды и ребамипид 100 мг три раза в день. Эндоскопический контроль выполнялся каждые 28 дней терапии.

При контрольных визитах оценивали динамику клинических проявлений со стороны верхних отделов ЖКТ и эндоскопической картины.

Результаты

Как видно из табл. 2, на момент начала лечения у пациентов превалировал болевой синдром, который фиксировался у 76.3% больных ОГ, что достоверно чаще при сравнении с пациентами КГ ($p < 0.05$), свыше половины больных ОГ характеризовали боль как ноющую (54.8%) ($p < 0.05$).

В обеих группах боль в основном локализовалась в эпигастральной области, однако 9.3% пациентов ОГ указыва-

ли на боль в околопупочной области, что достоверно чаще, чем у пациентов КГ (0.8%) ($p < 0.05$). Тяжесть в эпигастрии после приема пищи фиксировали 88.1% пациентов ОГ, что достоверно чаще при сравнении с пациентами КГ ($p < 0.05$). Тошнота (29.7%) и рвота (27.1%) встречались примерно в равном количестве у пациентов ОГ, что достоверно чаще, чем у пациентов КГ (8.3% и 1.7% соответственно). Обычно рвота у пациентов ОГ появлялась после приема пищи и приносила облегчение, в связи с чем ряд больных вызывали ее самостоятельно, в то время как у пациентов КГ рвота возникала на высоте болевого синдрома. Снижение аппетита достоверно чаще фиксировалось среди пациентов ОГ (75.4%) ($p < 0.05$). Нарушение стула в виде запоров достоверно чаще отмечали пациенты ОГ (44%) ($p < 0.05$). Вышеописанные симптомы приводили к ограничению приема пищи и, как следствие, к похудению. Снижение массы тела также достоверно чаще было отмечено у пациентов ОГ (34.8%) ($p < 0.05$). Эндоскопическая картина при первом визите представлена в табл. 3.

Чаще всего при эндоскопическом исследовании у пациентов ОГ выявляли эрозии желудка (75.4%), при этом различие достоверно по сравнению с КГ (47.5%) ($p < 0.05$). Диффузная атрофия СОЖ фиксировалась у 48.3% больных ОГ, что достоверно чаще, чем среди пациентов КГ (7.5%) ($p < 0.05$). Язвы желудка

Таблица 3

Результаты эндоскопического обследования пациентов

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

Примечание. СОП – слизистая оболочка пищевода, СОЖ – слизистая оболочка желудка, ЛДПК – луковица двенадцатиперстной кишки.
* Различия достоверны при сравнении основной и контрольной групп (p < 0.05).

Таблица 4

Результаты изучения локализации атеросклеротического поражения висцеральных ветвей брюшной аорты

Локализация атеросклеротических поражений висцеральных ветвей брюшной аорты	Количество пациентов (n = 118)	
	Абс.	%
Чревный ствол	37	31.4
Верхняя брыжеечная артерия	19	16.1
Сочетанное поражение	62	52.5
Всего	118	100

Таблица 5

Степень поражения сосудов у обследованных больных

Степень поражения сосудов, %	Количество пациентов				Итого, абс.
	ОГ		КГ		
	Абс.	%	Абс.	%	
0 (нет атером или сужения просвета сосуда)	0	0	120	100	120
До 25	9	7.6	0	0	9
25–49	12	10.2	0	0	12
50–69	63	53.4	0	0	63
70–99	34	28.8	0	0	34
Всего	118	100	120	100	238

Динамика клинической картины у больных основной и контрольной групп

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ (n = 118)	КГ (n = 120)	ОГ (n = 118)	КГ (n = 120)	ОГ (n = 118)	КГ (n = 120)
Боль в животе	90 (76.3)	50 (41.7)	77 (65.2)	12* (10)	65 (55.1)	2** (1.8)
Тяжесть в эпигастрии после еды	104 (88.1)	84 (70)	70+ (59.3)	9* (7.5)	61 (51.7)	2 (1.7)
Изжога	39 (33)	36 (30)	5+ (4.2)	8* (6.7)	3 (2.5)	0**
Тошнота	35 (29.7)	10 (8.3)	17 (14.4)	1* (0.8)	13 (11)	0
Снижение аппетита	89 (75.4)	12 (10)	69 (58.5)	4* (3.3)	60 (50.8)	0
Рвота	32 (27.1)	2 (1.7)	25 (21.2)	0	19 (16.1)	0
Нарушение стула	66 (55.9)	35 (29.2)	55 (46.6)	31 (25.8)	55 (46.6)	20 (16.7)
Снижение массы тела	41 (34.8)	9 (7.5)	39 (33)	3 (2.5)	39 (33.9)	0

* Различия достоверны при сравнении исходного показателя и результата на 28-й день терапии среди пациентов КГ (p < 0.05).
** Различия достоверны при сравнении между 28-м и 56-м днями терапии среди пациентов КГ (p < 0.05).
+ Различия достоверны при сравнении исходного показателя и результата на 28-й день терапии среди пациентов ОГ (p < 0.05).

обнаружены у достоверно большего количества больных ОГ (27.1%) (p < 0.05). Язвенные дефекты были поверхностными, неправильной формы, множественными, располагались преимущественно в антральном отделе желудка и теле по малой кривизне на фоне атрофии СОЖ. Размеры язв составили от 8 до 35 мм. Эрозии и язвы луковицы двенадцатиперстной кишки (ЛДПК) встречались в приблизительно равном количестве у пациентов ОГ – 14.4% и 15% соответственно, при этом язвы ЛДПК достоверно чаще выявлены у пациентов ОГ (12.7%) (p < 0.05). Установленные поражения верхних отделов ЖКТ в большинстве случаев носили сочетанный характер изменений.

У пациентов ОГ диагностировано атеросклеротическое поражение непарных висцеральных ветвей брюшной аорты. Локализация атеросклеротического поражения висцеральных ветвей брюшной аорты представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у 52.5% больных было выявлено сочетанное атеросклеротическое поражение чревного ствола (ЧС) и верхней брыжеечной артерии (ВБА), изолированные поражения ЧС – у 31.4%, ВБА – у 16.1% пациентов. Степень поражения ЧС и ВБА была разной. Выраженность стенозов у пациентов ОГ представлена в табл. 5.

Из данных табл. 5 видно, что большая часть пациентов имели выраженное стенотическое поражение: стеноз 50–69% выявлен у 53.4% больных, 28.8% имели стеноз 70–99%.

Выбор вида лечения основывался на результатах рентгеноконтрастной аортоартериографии. При выявлении у больных гемодинамически незначимых стенозов висцеральных артерий проводили консервативную терапию. Гемодинамически значимые стенозы требовали эндоваскулярного или хирургического лечения. Показанием к проведению хирургического или эндоваскулярного вмешательства является стеноз более 50% нескольких висцеральных артерий при наличии клинической симптоматики ХИБОП или 70% одной из мезентериальных артерий. Среди пациентов ОГ у 75 (63.6%) имелся гемодинамически значимый стеноз мезентериальных артерий. Пациенты без гемодинамически значимого стеноза мезентериальных артерий составили 43 (36.4%) человека. Все пациенты вне зависимости от степени стеноза мезентериальных артерий получали одинаковое лечение заболеваний ЖКТ.

Оценка динамики клинической и эндоскопической картины на фоне терапии

Данные динамики клинических симптомов на фоне терапии у пациентов ОГ и КГ представлены в табл. 6.

Таблица 6

Динамика эндоскопической картины у больных основной и контрольной групп, абс. (%)

Данные ЭГДС	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Эрозии желудка	89 (75.4)	57 (47.5)	71 ⁺ (60.2)	2 [*] (1.6)	59 (50)	0
Язвы желудка	32 (27.1)	7 (5.8)	25 (21.2)	5 (4.2)	22 (18.6)	1 (0.8)
Эрозии ЛДПК	17 (14.4)	18 (15)	13 (11.2)	3 [*] (2.5)	10 (8.5)	0
Язвы ЛДПК	15 (12.7)	5 (4.2)	11 (9.3)	1 (0.8)	8 (6.8)	0

⁺ Различия достоверны при сравнении исходного показателя и на 28-й день терапии среди пациентов ОГ ($p < 0.05$).

^{*} Различия достоверны при сравнении исходного показателя и на 28-й день терапии среди пациентов КГ ($p < 0.05$).

Как видно из данных, представленных в табл. 6, у пациентов ОГ к 28-му дню лечения клинические симптомы (боль в животе, тошнота, сниженный аппетит, рвота, нарушения стула и снижение массы тела) уходили у незначительного количества больных и не имели статистически значимых изменений ($p > 0.05$), в отличие от пациентов КГ, где вышеописанные симптомы достоверно реже встречались к 28-му дню терапии. Изжога и тяжесть в эпигастрии фиксировались реже в обеих группах к 28-му дню, что статистически значимо ($p < 0.05$). Жалобы на снижение аппетита высказали достоверно меньшее количество пациентов КГ к 28-му дню лечения (2.5%) ($p < 0.05$). К 56-му дню наблюдения пациенты КГ не предъявляли жалоб, за исключением нарушения стула (16.7%). Однако у пациентов ОГ на 56-й день боль в животе и тяжесть в эпигастрии после еды сохранились у 55.1% и 51.7% пациентов соответственно, при этом изжога практически отсутствовала (2.5%). У 50.8% пациентов ОГ аппетит оставался сниженным (с наличием рвоты у 16.1%).

Оценка динамики эндоскопической картины

У всех пациентов с неосложненным течением ЭЯП прослежена динамика эпителизации эрозий и рубцевания язв желудка и двенадцатиперстной кишки, что представлено в табл. 7.

В табл. 7 показано, что у пациентов ОГ на фоне терапии достоверно реже встречались эрозии желудка на 28-й день лечения ($p > 0.05$), однако на 56-й день эрозии выявлялись у 50% пациентов. Динамика заживления язвенных дефектов желудка и ЛДПК в ОГ – вялая, без статистически значимых показателей. У пациентов КГ отмечена хорошая динамика заживления ЭЯП: к 28-му дню лечения эрозии желудка и ЛДПК встречались достоверно реже у 1.6% и 2.5% пациентов соответственно ($p < 0.05$). Только у одного пациента КГ сохранился остаточный язвенный дефект желудка к 56-му дню лечения.

Обсуждение

Течение атеросклероза и, соответственно, прогрессирующего синдрома хронической абдоминальной ишемии со временем приводит к декомпенсации мезентериального кровотока [12]. Стеноз мезентериальных артерий вызывает нарушение ламинарного потока и скорости кровотока, что приводит к тромбозу или дистальной эмболии, а в конечном итоге к острому нарушению мезентериального кровообращения – крайне тяжелому осложнению с высокой смертностью. При возникновении острого нарушения мезентериального кровообращения и инфаркта кишечника смертность составляет 70–95%.

Лечение основного заболевания (стеноза мезентериальных артерий) – эндоваскулярное (ангиопластика, стентирование) или хирургическое в сочетании с долгосрочным

приемом антитромботических препаратов. Целью лечения синдрома хронической абдоминальной ишемии является восстановление проходимости висцеральных артерий и кровоснабжения кишечника. В послеоперационном периоде необходимо продолжить консервативную терапию, направленную на восстановление структурно-функциональных нарушений органов пищеварительной системы. При невозможности проведения оперативного вмешательства проводится медикаментозная терапия ХИБОП. Она должна быть комплексной, тщательно выверенной, учитывающей имеющуюся патологию, все принимаемые больным лекарственные препараты, особенности их фармакокинетики, возможные межлекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Пациентам назначаются препараты, обладающие антиатеросклеротическим эффектом, способствующие улучшению реологии крови и тканевого метаболизма. В нашем исследовании медикаментозная терапия, включающая антиагреганты, нитраты, статины, назначалась кардиологом. При этом крайне важно было обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки ЖКТ с целью предупреждения осложнений. Проведенный анализ показал, что среди пациентов со стенозами мезентериальных артерий широко распространены эрозивные (75.4%) и язвенные (27.1%) поражения желудка и ЛДПК на фоне атрофических изменений СОЖ (94.2%). У больных абдоминальной ишемической болезнью (АИБ) по сравнению со здоровыми и больными язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без АИБ отмечено статистически достоверное снижение средних показателей внутрижелудочной кислотности в течение всех временных периодов суток. По данным О.Ш. Ойноквиной и соавт., снижение активного базального кислотообразования при ишемических язвах связано с нарушением кровоснабжения, ишемией и дистрофическими нарушениями кислотообразующего аппарата желудка. Для лечения ЭЯП верхних отделов ЖКТ назначают ИПП, хорошо зарекомендовавшие себя [13]. В данном исследовании, согласно рекомендациям, были назначены препараты пантопразола в лечебной дозе и ребамипид, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. При этом оценивали клиническую симптоматику и эндоскопическую картину в динамике пациентов ОГ и КГ на 28-й и 56-й дни лечения. У пациентов КГ отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения частоты жалоб на боль в животе, тяжесть в эпигастрии после еды, изжогу, тошноту и снижение аппетита, и к 56-му дню наблюдения они практически не имели данных жалоб. Среди пациентов ОГ жалобы снижались без статистически значимых показателей, кроме изжоги. К 56-му дню у половины пациентов ОГ все еще сохранялись жалобы на боль в животе, тяжесть в эпигастрии после еды и снижение аппетита.

Эндоскопическая картина у пациентов ОГ и КГ на 28-й день на фоне терапии различалась. У пациентов КГ отмечена хорошая динамика заживления ЭЯП: к 28-му дню лечения эрозии желудка и ЛДПК встречались достоверно реже у 1.6% и 2.5% пациентов соответственно ($p < 0.5$) и только у одного пациента КГ сохранился остаточный язвенный дефект желудка к 56-му дню лечения. Динамика заживления язвенных дефектов желудка и ЛДПК в ОГ вялая, без статистически значимых показателей, и на 56-й день эрозии сохранялись у 50% пациентов. Медленное заживление ЭЯП у пациентов со стенозами мезентериальных артерий вероятнее всего связано с патогенезом развития поражения слизистой верхних отделов ЖКТ.

Литература

1. Шулешова А.Г. и др. Диагностические аспекты изменений слизистой верхних отделов ЖКТ у больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 3. – С. 60–67. [Shuleshova A.G. et al. Diagnostic aspects of changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract in patients with atherosclerosis of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta // Kremlin Medicine J. – 2023. – No 3. – P. 60–67. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/3ap5-kr72-k5p2.
2. Чернеховская Н.Е. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у больных абдоминальной ишемической болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 4 (140). – С. 58–63. [Chernekhovskaya N.E. Erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in patients with abdominal ischemic disease // Experimental and clinical gastroenterology. – 2017. – No 4 (140). – P. 58–63. In Russian].
3. Боровкова Н.Ю. и др. Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции // Доктор.Ру. – 2018. – № 8 (152). – С. 25–29. [Borovkova N.Yu. et al. Lesions of the gastrointestinal tract with long-term use of acetylsalicylic acid in patients with stable coronary heart disease and the possibility of their correction // Doctor.Ru. – 2018. – No 8 (152). – P. 25–29. In Russian]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-25-29.
4. Богатырев В.Г. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни органов пищеварения: учебное пособие. – Ростов н/Д: Издательство РостГМУ, 2018. – 98 с. [Bogatyrev V.G. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic disease of the digestive system: textbook. – Rostov n/D: RostSMU Publishing House, 2018. – 98 p. In Russian].
5. Воробьева Н.М. и др. Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 3. – С. 43–49. [Vorobyeva N.M. et al. Possibilities of protecting the gastrointestinal tract when using direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Clinical analysis in general medicine. – 2022. – No 3. – P. 43–49. In Russian]. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133.
6. Kurokawa S. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury // J. Gastroenterol. – 2014. – V. 49. – No 2. – P. 239–244. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2.
7. Лазебник Л.Б. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты // Терапия. – 2021. – № 10. – С. 23–41. [Lazebnik L.B. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants // Therapy. – 2021. – V. 7. – No 10. – P. 23–41. In Russian]. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41.
8. Cho H.Y. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of rebamipide 100-mg tablets: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers // Clin. Ther. – 2009. – V. 31. – No 11. – P. 2712–2721. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.11.010.
9. Jaafar M.H. et al. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis // Dig. Dis. Sci. – 2018. – V. 63. – No 5. – P. 1250–1260. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9.
10. Ивашкин В.Т. и др. Применение ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 53–60. [Ivashkin V.T. et al. Use of rebamipide for diseases of the gastrointestinal tract // Issues of pediatric dietology. – 2020. – V. 18. – No 2. – P. 53–60. In Russian]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-2-53-60.
11. Барышник Н.В. и др. Эффективность Ребамипида-СЗ в лечении эрозивных поражений слизистой оболочки желудка различной этиологии // Медицинский алфавит. – 2021. – № 40. – С. 35–40. [Baryshnikova N.V. et al. The effectiveness of Rebamipid-SZ in the treatment of erosive lesions of the gastric mucosa of various etiologies // Medical alphabet. – 2021. – No 40. – P. 35–40. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-40-35-40.
12. Шулешова А.Г. и др. Атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты (клинико-инструментальная диагностика) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 217. – № 9. – С. 75–84. [Shuleshova A.G. et al. Atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta (clinical and instrumental diagnostics) // Experimental and clinical gastroenterology. – 2023. – V. 217. – No 9. – P. 75–84. In Russian]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-75-84.
13. Воробьева Н.М. и др. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? // Терапия – 2022. – Т. 8. – № 4 – С. 134–140. [Vorobyeva N.M. et al. Safety of antithrombotic therapy in cardiological practice: how to protect the gastrointestinal mucosa? // Therapy Founders: Bionics Media. – 2022. – V. 8. – No 4. – P. 134–140. In Russian]. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.134-140.

УЛЬТРАФОНОФОРЕЗ ГЕЛЯ С ТРАНСЭПИДЕРМАЛЬНОЙ И ДВОЙНОЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В КОРРЕКЦИИ РУБЦОВЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ

И.А. Грицкова^{1,2*}, И.Г. Пономаренко^{1,3}

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

² ФГБУ Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ULTRAPHONOPHORESIS OF GEL WITH TRANSEPIDERMAL AND DOUBLE PROTEOLYTIC ACTIVITY FOR THE CORRECTION OF SCARRING SKIN DEFECTS

I.A. Gritskova^{1,2*}, I.G. Ponomarenko^{1,3}

¹ Military-medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

² Albrecht Federal Scientific and Educational Center of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, St. Petersburg, Russia

³ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

*E-mail: Inusik2002klan@mail.ru

Аннотация

Поиск новых эффективных и доступных методик лечения и профилактики формирования тяжелых рубцовых деформаций кожи остается актуальным, что обусловлено частотой травматизма в мирное и военное время, увеличением процента инвалидизации населения. Субъективные ощущения, нередко сопровождающие процесс рубцевания кожи, значительно снижают самооценку и уровень социальной адаптации пациентов. Несмотря на значительное и увеличивающееся с каждым годом количество препаратов местного применения и физиотерапевтических протоколов лечения рубцов, эффективность коррекции остается низкой, а вероятность рецидивов – высокой.

Цель исследования – оценка лечебных эффектов ультрафонофореза геля с трансэпидермальной и двойной протеолитической активностью у пациентов с рубцовыми изменениями кожи, разработка нового эффективного метода лечебно-превентивной коррекции рубцов кожи различной этиологии, локализации и научное обоснование его применения. **Материалы и методы.** Обследовано 93 пациента с гипертрофическими и атрофическими рубцами кожи различного генеза: после ожогов, травм, хирургических вмешательств. Выборка была разделена на подгруппы с формирующимися (первая (n = 25), вторая (n = 22)) и зрелыми рубцовыми дефектами (третья (n = 25), четвертая (n = 21)). Для оценки эффективности проводимой терапии использовали сертифицированные высокочувствительные устройства определения упруго-эластических свойств рубцовой ткани, видеодерматоскопию, а также медико-социологические методы оценки профиля безопасности, комплаентности и динамики качества жизни пациентов. **Результаты.** В ходе исследования верифицированы более значимые изменения объективного статуса, показателей упругости и жесткости рубцовой ткани, значимое улучшение качества жизни в группах, где был назначен ультрафонофорез геля с трансэпидермальной и двойной протеолитической активностью, благоприятный профиль безопасности лечебной комбинации способствовал формированию более высокой приверженности пациентов предписанному лечению по сравнению с наружным применением комплекса коллагенолитических протеаз. **Заключение.** Определены и научно обоснованы лечебные эффекты новой лечебно-превентивной методики коррекции рубцов кожи различных морфотипов и сроков существования с доказанной эффективностью, которая составила 85–92%.

Ключевые слова: ультрафонофорез, рубцы кожи, трансэпидермальная и двойная протеолитическая активность.

Abstract

Search of new effective and accessible techniques for treating and preventing severe cicatricial formations on the skin is an actual topic because of high level of traumatism in peacetime and wartime, and because of the increasing percentage of disabled population. Subjective feelings that often accompany skin scarring processes significantly reduce one's self-esteem and one's level of social adaptation. Despite the marked and increasing number of topical medications and physiotherapeutic protocols for scar treatment, the effectiveness of cicatricial correction remains low and relapse incidence – high. **Purpose.** To assess therapeutic effects of ultraphonophoresis gel having transepidermal and dual proteolytic activity in patients with scarring skin changes, to develop new effective techniques for preventive and therapeutic correction of skin scars of various etiology and location as well as to scientifically justify their application. **Materials and methods.** 93 patients with hypertrophic and atrophic skin scars of various etiology were examined: after burns, after injuries and surgeries. The enrolled patients were divided into subgroups with forming (first (n = 25), second (n = 22)) and matured scar defects (third (n = 25), fourth (n = 21)). To assess the effectiveness of the prescribed therapy, the researchers used certified highly sensitive devices for determining elastic-resilient properties of scar tissue, videodermatoscopy, as well as medical and sociological modified questionnaires for defining safety profile, compliance and the quality of life. **Results.** The performed study verified more significant changes in the objective status, in scar tissue elasticity and resilience as well as much improved quality of life in those groups where ultraphonophoresis with gel, having transepidermal and dual proteolytic activity, was prescribed. A favorable safety profile of the prescribed combined treatment contributed to higher compliance of patients to this treatment, if to compare to external application of the collagenolytic proteases complex. **Conclusion.** Therapeutic effects of the new therapeutic

and preventive technique for the correction of skin scars of various morphotypes and duration have been identified and scientifically backgrounded with the proven effectiveness up to 85–92%.

Keywords: ultraphonophoresis, skin scars, transepidermal and dual proteolytic activity.

Ссылка для цитирования: Грицкова И.А., Пономаренко И.Г. Ультрафонофорез геля с трансэпидермальной и двойной протеолитической активностью в коррекции рубцовых дефектов кожи. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 11–17.

Введение

Всезрастающая проблема рубцевания кожи, рост инвалидизации населения, высокие социальные и эстетические стандарты актуализируют поиск эффективных лечебно-профилактических программ, направленных на предупреждение тяжелого рубцевания, купирование сопровождающих наличие сложных фиброзных дефектов кожи субъективных ощущений, коррекцию уже существующих рубцовых дисплазий [1–4]. На фармацевтическом рынке неуклонно увеличивается количество препаратов местного применения, обладающих фибромодулирующей активностью. Их применение ограничено частотой нежелательных явлений и отсутствием научных обоснований и четко определенных показаний к назначению [5–8]. Также продолжают совершенствоваться высокотехнологичные методы лечения рубцов кожи, которые нередко являются недоступными широкому кругу пациентов из-за сложности материально-технического оснащения.

Материалы и методы

На базе клиники кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, клиники и института ФГБУ ФНОЦ МСЭиР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России проведено проспективное когортное сравнительное интервенционное исследование, в котором приняли участие 93 пациента от 18 до 65 лет с диагнозами «гипертрофические рубцы» (МКБ-10: L91) и «атрофические рубцы» (МКБ-10: L90). Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был принят локальным этическим комитетом 14.04.2022 г. ФГБУ ФНОЦ МСЭиР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (протокол № 1).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие гипертрофических и атрофических рубцов посттравматического, постампутационного, послеоперационного генеза; наличие выраженных субъективных ощущений в области рубца; отсутствие проявлений острых, а также хронических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации.

Критерии невключения в исследование: наличие общих абсолютных противопоказаний для проведения физиотерапевтического лечения; беременность и период лактации; наличие аллергических реакций в анамнезе; наличие металлоконструкций; возникновение нежелательных явлений в ходе проведения клинического исследования; обострение хронических дерматозов или повреждения кожи, препятствующие проведению физиотерапевтического лечения.

Критерии исключения: указание в анамнезе на применение любых других методов коррекции рубцов кожи.

Пациенты были разделены на группы с формирующимися (существующими менее года) и зрелыми рубцовыми дефектами кожи. Методом рандомного распределения сформированы подгруппы наблюдения (первая (n = 25) и третья (n = 25)), где пациентам проводили ультрафо-

нофорез ферментного геля Карипаин Scar (соответствует требованиям технического регламента Таможенного союза 009/2011, регистрационный номер декларации о соответствии ЕАЭС N RU Д-РУ.НВ32.В.18896/20 от 21.12.2020 г.) с трансэпидермальной и протеолитической активностью, два курса по 10 процедур, проводимых через день с интервалом в 14 дней. Интенсивность используемого ультразвука 0.2–0.8 Вт/см² в зависимости от типа кожи пациента, стадии формирования рубца и его локализации. Пациентам подгрупп сравнения (второй и четвертой (n = 22; n = 21 соответственно)) были назначены курсы топической терапии с гелем с комплексным составом из нескольких видов колагенолитических протеаз, который имеет показания к коррекции рубцов кожи в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных с келоидными и гипертрофическими рубцами от 2022 г. [9].

В ходе исследования была использована шкала POSAS для оценки динамики клинической картины рубца [10].

Оценку инструментальных показателей проводили с помощью цифрового видеодерматоскопа Aramo SG (p/y Росздравнадзора от 12.02.2015 г. № РЗН 2013/1253) и высокочувствительных сертифицированных приборов для оценки поперечной упругости рубцовой ткани с помощью адаптированного динамометра, продольной упругости ткани рубца методом тензометрии (патент «Устройство для определения упругости кожи и рубцов кожи человека» [11]).

Профиль безопасности изучали по данным десятибалльной визуально-аналоговой шкалы оценки выраженности эритемы, зуда, субъективных ощущений до, в 1-, 7- и 14-е сутки терапии.

Оценку динамики показателей качества жизни проводили по модифицированным шкалам дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и Skindex-29 [12, 13].

Исследование клинического статуса, упруго-эластических свойств рубцовых тканей, медико-социологических показателей произведено до начала лечения, через три и шесть месяцев после курса терапии.

Для обработки полученных результатов использовали программы SPSS 10.0 для Windows. Применены критерии Колмогорова – Смирнова, U-теста Манна – Уитни, Вилкоксона. Для сравнения частоты бинарного признака в двух независимых группах был применен точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Качественные показатели сравнивали при помощи критерия Пирсона χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали равным $p \leq 0.05$.

Результаты

Более значимый регресс клинических показателей и субъективных ощущений в области рубца, как по оценке пациента, так и по оценке врача, выявлен в подгруппах наблюдения (табл. 1, 3) по отношению к подгруппам сравнения (табл. 2, 4).

Таблица 1

Динамика клинических параметров гипертрофических рубцов в подгруппах наблюдения (шкала POSAS, баллы)

Параметр	Первая (n = 12)			Третья (n = 13)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Цвет	8.33 ± 0.48	5.0 ± 0.37	3.17 ± 0.24	7.0 ± 0.48	4.54 ± 0.39	2.92 ± 0.27
Пигментация	6.83 ± 0.64	4.33 ± 0.53	3.25 ± 0.43	4.46 ± 0.55	3.15 ± 0.48	2.54 ± 0.29
Толщина	7.75 ± 0.51	4.17 ± 0.41	2.92 ± 0.34	6.0 ± 0.44	3.77 ± 0.36	2.77 ± 0.23
Рельеф	7.58 ± 0.48	4.16 ± 0.27	2.92 ± 0.23	7.15 ± 0.41	4.31 ± 0.4 (p = 0.01)	2.85 ± 0.27
Эластичность	7.67 ± 0.43	4.17 ± 0.27	2.91 ± 0.29	6.85 ± 0.36	4.0 ± 0.32 (p = 0.04)	2.85 ± 0.25
Болезненность	5.0 ± 0.82	2.42 ± 0.54	1.42 ± 0.23	3.92 ± 0.52	1.69 ± 0.26	1.15 ± 0.1
Зуд	4.17 ± 0.77	2.08 ± 0.38	1.33 ± 0.19	3.54 ± 0.53	1.46 ± 0.22	1.0 ± 0.08
Дискомфорт	4.5 ± 0.88	2.5 ± 0.49	1.58 ± 0.36	4.0 ± 0.65	2.0 ± 0.42	1.31 ± 0.31
Оценка внешнего вида рубца	7.58 ± 0.62	4.17 ± 0.37	2.75 ± 0.31	7.0 ± 0.41	4.0 ± 0.34	2.62 ± 0.29

Таблица 2

Динамика клинических параметров гипертрофических рубцов в подгруппах сравнения (шкала POSAS, баллы)

Параметр	Вторая (n = 10)			Четвертая (n = 9)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Цвет	6.3 ± 0.65	5.7 ± 0.56	5.3 ± 0.65 (p = 0.002)	4.44 ± 0.41	4.22 ± 0.32	4.11 ± 0.35
Пигментация	1.8 ± 0.29	1.7 ± 0.3 (p = 0.01)	1.5 ± 0.22	2.22 ± 0.32	2.11 ± 0.35 (p = 0.03)	2.0 ± 0.33 (p = 0.01)
Толщина	5.8 ± 0.44	5.1 ± 0.38	4.9 ± 0.43 (p = 0.01)	4.11 ± 0.35	3.78 ± 0.28	3.67 ± 0.29
Рельеф	5.9 ± 0.55	5.2 ± 0.55 (p = 0.003)	5.0 ± 0.61	4.22 ± 0.4	3.77 ± 0.32	3.66 ± 0.33
Эластичность	6.5 ± 0.48	6.1 ± 0.43 (p = 0.05)	5.6 ± 0.43 (p = 0.05)	4.0 ± 0.37	3.56 ± 0.29	3.44 ± 0.29
Болезненность	4.7 ± 0.56	4.4 ± 0.45	3.7 ± 0.5	3.11 ± 0.35	2.89 ± 0.45	2.56 ± 0.47
Зуд	3.7 ± 0.42	3.4 ± 0.31	2.8 ± 0.33	2.44 ± 0.24	2.22 ± 0.32	1.67 ± 0.24 (p = 0.004)
Дискомфорт	2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.37 (p = 0.03)	2.4 ± 0.37 (p = 0.03)	1.67 ± 0.44	1.56 ± 0.44 (p = 0.003)	1.44 ± 0.34
Оценка внешнего вида рубца	6.2 ± 0.47	5.5 ± 0.37	5.2 ± 0.47 (p = 0.001)	4.22 ± 0.36	3.67 ± 0.29	3.56 ± 0.29

Таблица 3

Динамика клинических параметров атрофических рубцов в подгруппах наблюдения (шкала POSAS, баллы)

Параметр	Первая (n = 13)			Третья (n = 12)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Цвет	5.54 ± 0.46	3.38 ± 0.29	2.31 ± 0.21	6.25 ± 0.66	3.83 ± 0.41	2.58 ± 0.31
Пигментация	4.92 ± 0.73	3.23 ± 0.59	2.23 ± 0.36	5.58 ± 0.73	3.58 ± 0.57	2.67 ± 0.38
Толщина	4.77 ± 0.61	3.0 ± 0.52	2.0 ± 0.23	5.67 ± 0.73	3.5 ± 0.5	2.58 ± 0.4
Рельеф	5.62 ± 0.71	3.23 ± 0.36	2.31 ± 0.26	6.25 ± 0.73	3.42 ± 0.45	2.58 ± 0.38
Эластичность	6.23 ± 0.62	3.46 ± 0.31	2.46 ± 0.27	6.75 ± 0.75	3.58 ± 0.45	2.67 ± 0.38
Болезненность	4.31 ± 0.44	2.08 ± 0.26	1.08 ± 0.08	3.83 ± 0.75	1.83 ± 0.27	1.08 ± 0.08
Зуд	3.69 ± 0.6	1.38 ± 0.24	1.07 ± 0.08	3.67 ± 0.7	1.75 ± 0.28	1.17 ± 0.11
Дискомфорт	5.23 ± 0.65	2.38 ± 0.33	1.31 ± 0.17	5.17 ± 0.86	2.33 ± 0.54	1.5 ± 0.29
Оценка внешнего вида рубца	6.54 ± 0.74	3.54 ± 0.4	2.31 ± 0.31	7.75 ± 0.54	4.0 ± 0.35	2.83 ± 0.24

Таблица 4

Динамика клинических параметров атрофических рубцов в подгруппах сравнения (шкала POSAS, баллы)

Параметр	Вторая (n = 12)			Четвертая (n = 12)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Цвет	4.67 ± 0.26	4.17 ± 0.21 (p = 0.05)	3.83 ± 0.27 (p = 0.01)	4.33 ± 0.28	3.83 ± 0.24 (p = 0.04)	3.08 ± 0.19
Пигментация	2.0 ± 0.28	1.75 ± 0.25 (p = 0.03)	1.67 ± 0.26 (p = 0.02)	1.67 ± 0.26	1.58 ± 0.26 (p = 0.001)	1.5 ± 0.19
Толщина	4.0 ± 0.33	3.17 ± 0.24	2.92 ± 0.29 (p = 0.04)	4.0 ± 0.17	3.42 ± 0.23	3.08 ± 0.26
Рельеф	4.58 ± 0.23	3.92 ± 0.29	3.42 ± 0.29	4.42 ± 0.26	3.75 ± 0.22 (p = 0.04)	3.17 ± 0.24 (p = 0.02)
Эластичность	4.5 ± 0.26	3.67 ± 0.22 (p = 0.04)	3.25 ± 0.28 (p = 0.02)	4.25 ± 0.25	3.67 ± 0.22 (p = 0.03)	3.33 ± 0.28 (p = 0.03)
Болезненность	3.08 ± 0.38	2.5 ± 0.34 (p = 0.04)	2.0 ± 0.35 (p = 0.03)	2.5 ± 0.19	2.0 ± 0.17 (p = 0.02)	1.5 ± 0.19 (p = 0.003)
Зуд	3.0 ± 0.35	2.5 ± 0.23	2.0 ± 0.3 (p = 0.05)	2.08 ± 0.15	1.5 ± 0.15 (p = 0.002)	1.33 ± 0.14 (p = 0.01)
Дискомфорт	2.75 ± 0.33	2.5 ± 0.26	1.92 ± 0.29 (p = 0.04)	2.0 ± 0.28	1.67 ± 0.19	1.5 ± 0.19
Оценка внешнего вида рубца	4.75 ± 0.22	3.92 ± 0.23 (p = 0.01)	3.42 ± 0.29	4.33 ± 0.19	3.75 ± 0.13	3.25 ± 0.18 (p = 0.01)

Таблица 5

Динамика видеодерматоскопической картины у пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах наблюдения

Параметр	Первая (n = 12)			Третья (n = 13)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Микрорельеф, усл. ед.	42.17 ± 1.72	54.33 ± 2.1	55.83 ± 2.26	49.69 ± 2.82	62.92 ± 2.62	63.77 ± 2.53
Пигментация, усл. ед.	65.08 ± 2.85	62.08 ± 2.82 (p = 0.03)	55.83 ± 2.96	54.92 ± 1.64	50.08 ± 1.83	45.92 ± 2.02
Гидратация, усл. ед.	36.67 ± 2.77	26.33 ± 1.41	25.17 ± 1.31	34.62 ± 2.18	24.69 ± 1.41	23.69 ± 1.37
Чувствительность, усл. ед.	45.17 ± 6.0	27.0 ± 1.83	24.83 ± 1.34	36.92 ± 3.74	25.38 ± 2.09	24.62 ± 2.04

Таблица 6

Динамика видеодерматоскопической картины у пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах сравнения

Параметр	Вторая (n = 10)			Четвертая (n = 9)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Микрорельеф, усл. ед.	44.3 ± 2.84	46.6 ± 2.73	47.6 ± 2.54	50.78 ± 3.26	53.89 ± 2.83	55.44 ± 2.81
Пигментация, усл. ед.	61.2 ± 2.82	58.5 ± 2.91	57.2 ± 2.93	59.89 ± 5.16	57.33 ± 5.29	55.2 ± 5.37
Гидратация, усл. ед.	37.2 ± 2.52	34.2 ± 2.41	35.1 ± 2.34	32.44 ± 2.28	29.56 ± 2.4	28.33 ± 2.36
Чувствительность, усл. ед.	41.7 ± 5.95	37.6 ± 5.54	37.2 ± 5.75	34.11 ± 2.21	31.44 ± 2.17 (p = 0.04)	30.44 ± 2.15

Таблица 7

Динамика видеодерматоскопической картины у пациентов с атрофическими рубцами в подгруппах наблюдения

Параметр	Первая (n = 13)			Третья (n = 12)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Микрорельеф, усл. ед.	68.77 ± 3.56	48.23 ± 2.24	47.69 ± 2.1	60.92 ± 1.62	49.75 ± 1.82	48.92 ± 1.54
Пигментация, усл. ед.	70.23 ± 1.09	55.38 ± 0.96	55.31 ± 0.78	61.58 ± 1.78	52.75 ± 2.15	51.83 ± 2.34
Гидратация, усл. ед.	32.15 ± 1.37	42.15 ± 1.62	45.08 ± 1.52	24.83 ± 1.42	35.67 ± 1.68	37.67 ± 2.25
Чувствительность, усл. ед.	55.54 ± 5.12	32.92 ± 2.22	31.85 ± 1.75	42.17 ± 4.78	29.08 ± 1.14	28.33 ± 1.07

Таблица 8

Динамика видеодерматоскопической картины у пациентов с атрофическими рубцами в подгруппах сравнения

Параметр	Вторая (n = 10)			Четвертая (n = 9)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Микрорельеф, усл. ед.	67.25 ± 1.36	62.42 ± 1.14	61.75 ± 1.09	59.5 ± 3.45	55.33 ± 3.34	54.25 ± 3.25
Пигментация, усл. ед.	69.58 ± 2.35	66.92 ± 2.11	65.5 ± 1.92	59.83 ± 1.95	57.67 ± 1.81	57.25 ± 1.72
Гидратация, усл. ед.	34.25 ± 3.02	32.42 ± 2.08	32.08 ± 1.91	26.0 ± 1.51	27.33 ± 1.44	27.32 ± 1.6
Чувствительность, усл. ед.	53.5 ± 2.38	50.33 ± 2.39	48.92 ± 2.33 (p = 0.05)	41.08 ± 2.47	38.42 ± 2.41	37.08 ± 2.73

Таблица 9

Динамика инструментальных параметров рубцовой ткани у пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах наблюдения

Параметр	Первая (n = 12)			Третья (n = 13)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Поперечная упругость, Н	41.14 ± 4.34	22.3 ± 3.24	19.95 ± 3.12	48.78 ± 4.51	27.56 ± 3.43	25.15 ± 3.32
Продольная упругость, К	0.03 ± 0.004	0.054 ± 0.006 (p = 0.002)	0.062 ± 0.006 (p = 0.002)	0.028 ± 0.005	0.051 ± 0.006 (p = 0.001)	0.072 ± 0.007 (p = 0.002)

Примечание. Н – показатель приложенной силы, зафиксированный на модифицированном дюрометре в момент измерения; К – угловой коэффициент линии тренда.

Более значимая динамика параметров видеодерматоскопии отмечена в подгруппах наблюдения (табл. 5, 7) по отношению к пациентам, использующим топическую терапию (табл. 6, 8).

У пациентов, получавших ультрафонофорез геля с трансэпидермальной и двойной протеолитической активностью, наблюдалось достоверно значимое улучшение упруго-эластических свойств кожи (табл. 9, 11) по сравнению с показателями групп сравнения (табл. 10, 12).

Выраженные изменения медико-социальных показателей верифицированы у пациентов подгрупп наблюдения (табл. 13, 15) по отношению к подгруппам сравнения (табл. 14, 16).

По данным оценки профиля безопасности, во время физиотерапевтических процедур у пациентов возникали преходящие жжение и эритема, которые самостоятельно разрешались в течение 12–24 часов. Стойких нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таблица 10

Динамика инструментальных параметров рубцовой ткани у пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах сравнения

Параметр	Вторая (n = 10)			Четвертая (n = 9)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Поперечная упругость, Н	41.31 ± 3.54	38.97 ± 3.52 (p = 0.02)	37.37 ± 3.55 (p = 0.01)	48.28 ± 4.91	45.46 ± 4.92 (p = 0.01)	43.51 ± 4.91 (p = 0.004)
Продольная упругость, К	0.035 ± 0.003	0.042 ± 0.003 (p = 0.0001)	0.044 ± 0.003 (p = 0.0003)	0.031 ± 0.006	0.031 ± 0.004 (p = 0.002)	0.032 ± 0.003 (p = 0.003)

Примечание. Н – показатель приложенной силы, зафиксированный на модифицированном дюрOMETре в момент измерения; К – угловой коэффициент линии тренда.

Таблица 11

Динамика инструментальных параметров рубцовой ткани у пациентов с атрофическими рубцами в подгруппах наблюдения

Параметр	Первая (n = 13)			Третья (n = 12)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Поперечная упругость, Н	42.18 ± 5.57	28.7 ± 6.22	26.28 ± 6.17	30.88 ± 5.92	22.93 ± 5.02	21.09 ± 4.91
Продольная упругость, К	0.057 ± 0.007	0.044 ± 0.006 (p = 0.001)	0.028 ± 0.005 (p = 0.002)	0.066 ± 0.01	0.043 ± 0.008 (p = 0.002)	0.031 ± 0.006 (p = 0.004)

Примечание. Н – показатель приложенной силы, зафиксированный на модифицированном дюрOMETре в момент измерения; К – угловой коэффициент линии тренда.

Таблица 12

Динамика инструментальных параметров рубцовой ткани у пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах сравнения

Параметр	Вторая (n = 10)			Четвертая (n = 9)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
Поперечная упругость, Н	39.84 ± 2.67	38.28 ± 2.68 (p = 0.01)	37.22 ± 2.66 (p = 0.01)	45.23 ± 3.61	44.04 ± 3.61 (p = 0.003)	43.18 ± 3.61 (p = 0.002)
Продольная упругость, К	0.052 ± 0.004	0.048 ± 0.004 (p = 0.0002)	0.044 ± 0.003 (p = 0.001)	0.055 ± 0.003	0.053 ± 0.004 (p = 0.001)	0.05 ± 0.004 (p = 0.001)

Примечание. Н – показатель приложенной силы, зафиксированный на модифицированном дюрOMETре в момент измерения; К – угловой коэффициент линии тренда.

Таблица 13

Динамика показателей качества жизни пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах наблюдения, баллы

Показатель	Первая (n = 12)			Третья (n = 13)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
<i>Шкала ДИКЖ</i>						
Сумма баллов	10.25 ± 1.07	5.83 ± 0.79	2.92 ± 0.61	11.77 ± 1.94	7.62 ± 1.7	4.08 ± 1.09
<i>Шкала Skindex-29</i>						
Эмоции	10.08 ± 3.43	6.67 ± 2.65	4.08 ± 2.14	5.85 ± 1.6	3.85 ± 1.43	2.38 ± 1.16
Функции	9.5 ± 3.25	6.92 ± 2.89	5.25 ± 2.69	4.46 ± 1.53	3.77 ± 1.44	3.15 ± 1.44
Симптомы	11.92 ± 1.76	4.92 ± 1.05	1.25 ± 0.6	8.62 ± 1.46	2.92 ± 1.05	0.54 ± 0.39

Таблица 14

Динамика показателей качества жизни пациентов с гипертрофическими рубцами в подгруппах сравнения, баллы

Показатель	Вторая (n = 10)			Четвертая (n = 9)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
<i>Шкала ДИКЖ</i>						
Сумма баллов	9.3 ± 2.07	9.2 ± 2.03 (p = 0.04)	8.3 ± 1.92	10.22 ± 1.27	9.22 ± 1.48	8.33 ± 1.29 (p = 0.02)
<i>Шкала Skindex-29</i>						
Эмоции	9.1 ± 1.37	8.8 ± 1.47	8.1 ± 1.44	5.22 ± 1.52	5.11 ± 1.54 (p = 0.02)	5.0 ± 1.56 (p = 0.04)
Функции	8.4 ± 2.45	8.3 ± 2.4 (p = 0.05)	7.9 ± 2.29	4.67 ± 1.32	4.44 ± 1.38	4.33 ± 1.38
Симптомы	10.5 ± 0.65	9.9 ± 0.72	9.4 ± 0.6 (p = 0.05)	7.11 ± 1.03	6.67 ± 1.05 (p = 0.02)	5.67 ± 0.94

Таблица 15

Динамика показателей качества жизни пациентов с атрофическими рубцами в подгруппах наблюдения, баллы

Показатель	Первая (n = 13)			Третья (n = 12)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
<i>Шкала ДИКЖ</i>						
Сумма баллов	10.46 ± 1.55	6.92 ± 1.27	3.23 ± 0.34	8.92 ± 1.44	5.75 ± 1.33	3.42 ± 1.11
<i>Шкала Skindex-29</i>						
Эмоции	8.46 ± 1.53	5.46 ± 0.93	2.85 ± 0.46	5.83 ± 1.26	3.67 ± 1.1	2.5 ± 0.95
Функции	8.31 ± 2.17	4.92 ± 1.06	3.46 ± 0.81	6.67 ± 2.21	5.08 ± 2.23 (p=0.02)	4.58 ± 2.17 (p=0.04)
Симптомы	12.15 ± 1.57	6.77 ± 1.23	2.69 ± 0.8	10.42 ± 1.5	4.67 ± 1.12	0.5 ± 0.26

Таблица 16

Динамика показателей качества жизни пациентов с атрофическими рубцами в подгруппах сравнения, баллы

Показатель	Вторая (n = 12)			Четвертая (n = 12)		
	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев	до лечения	через три месяца	через шесть месяцев
<i>Шкала ДИКЖ</i>						
Сумма баллов	9.33 ± 0.63	8.33 ± 0.7	7.92 ± 0.66 (p=0.03)	7.75 ± 0.75	7.08 ± 0.75 (p=0.004)	6.42 ± 0.77 (p=0.02)
<i>Шкала Skindex-29</i>						
Эмоции	7.83 ± 0.95	7.67 ± 0.97 (p=0.02)	6.67 ± 0.96 (p=0.01)	5.58 ± 0.83	5.25 ± 0.86 (p=0.03)	4.58 ± 0.98
Функции	7.92 ± 1.28	7.83 ± 1.29 (p=0.01)	7.58 ± 1.28 (p=0.002)	5.92 ± 0.94	5.75 ± 0.94 (p=0.001)	5.5 ± 0.97 (p=0.03)
Симптомы	11.08 ± 0.62	10.33 ± 0.69	9.75 ± 0.74	9.42 ± 0.57	8.58 ± 0.65	7.25 ± 0.87

Обсуждение

Наблюдаемые значимые изменения клинических и инструментальных характеристик рубцовой ткани обусловлены фибромодулирующим и дефиброзирующим лечебными эффектами впервые апробированного в ходе настоящего исследования нового метода лечения – ультрафонофореза геля с трансэпидермальной и двойной протеолитической активностью. Лечебное воздействие ультразвукового излучения на рубцовые ткани обусловлено возникающими стабильной и реверсионной акустической кавитацией и в менее значительной доле – конвекцией, а также низкоинтенсивным тепловым воздействием. Применение фонофоретического метода способствует усилению доставки крупных молекул биологически активных веществ протеолитических ферментов без повреждения кожного покрова, нормализует экспрессию в фибробластах факторов роста и синтез структурированных и упорядоченных соединительнотканых волокон в зависимости от выбранных исходных параметров [14, 15].

Активные компоненты ферментного геля представлены двумя протеолитическими ферментами природного происхождения – папаином, катализирующим гидролиз пептидов, белков, эфиров и амидов, и коллагеназой, селективно воздействующей на деформированные или избыточные коллагеновые волокна с помощью расщепления фибрилл. Комплексное их применение способствует уменьшению плотности рубца, восстановлению регенеративной клеточной активности. В составе геля коллагеназа находится в более стабилизированной и устойчивой к распаду форме и в увеличенной концентрации по сравнению с топическими средствами,

представленными в настоящее время на фармацевтическом рынке [16].

Уникальное по своему составу металлокомплексное соединение глицеросольвата титана обладает антисептическим и противовоспалительным действием, является химическим коэнхансером, потенцирующим действие ультразвука, транспортной площадкой для доставки активных лекарственных веществ в неизменном виде в целевые зоны [8].

Уменьшение выраженности субъективных ощущений в области рубца кожи возможно благодаря нейроседативному компоненту – нейрофенсину, применение которого подавляет гиперреактивность нейронов, сдерживает и блокирует дальнейшее развитие субклинического воспаления [16, 17].

Заключение

Ультрафонофорез геля с трансэпидермальной и двойной протеолитической активностью обладает выраженными фибромодулирующим и дефиброзирующим лечебными эффектами. Применение лечебного комплекса является эффективным методом коррекции рубцов кожи различного генеза и сроков существования, что подтверждается значимой положительной динамикой клинической картины и инструментальных параметров рубцовых тканей, улучшением качества жизни пациентов и благоприятным профилем безопасности. Результаты проведенного исследования позволяют обосновать перспективность дальнейшего применения ультрафонофореза ферментного геля с прямой двойной протеолитической активностью для коррекции и профилактики формирующихся и зрелых рубцов кожи.

Литература

1. Самцов А.В. и др. Акне и розацеа: монография. – Москва: ООО Фармтек, 2021. – 400 с. [Samtsov A.V. et al. Acne and rosacea: monograph. – Moscow: LLC Pharmtek. – 2021. – P. 400. In Russian].
2. Coentro J.Q. et al. Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2019. – V. 146. – P. 37–59. DOI: 10.1016/j.addr.2018.08.009.
3. Shen W. Research progress of scar repair and its influence on physical and mental health // *Int. J. Burns. Trauma.* – 2021. – V. 11. – No 6. – P. 442–446.
4. Behrangi E. et al. A review of scar treatment related to acne and burn // *J. Crit. Rev.* – 2020. – V. 7. – No 4. – P. 714–722. DOI:10.31838/jcr.07.04.133.
5. Карпова Т.Н. Электро- и ультрафонофорез коллагеназы в коррекции рубцов кожи // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2009. – № 1. – С. 89–93. [Karpova T.N. Electro- and ultraphonophoresis of collagenase in the correction of skin scars // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* – 2009. – No 1. – P. 89–93. In Russian].
6. Богачев В.Ю. и др. Консервативные методы лечения и профилактики рубцов кожи // *Стационаро-замещающие технологии. Амбулаторная хирургия.* – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 39–44. [Bogachev V.Yu. et al. Conservative methods of treatment and prevention of skin scars // *Hospital-replacing technologies: Outpatient surgery.* – 2021. – V. 18. – No 2. – P. 39–44. In Russian]. DOI:10.21518/1995-1477-2021-18-2-39-44.
7. Майорова А.В. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования // *Фармация и фармакология.* – 2019. – Т. 7. – № 5. – С. 260–270. [Mayorova A.V. Collagenases in medical practice: modern agents based on collagenase and prospects for their improvement // *Pharmacy and pharmacology.* – 2019. – V. 7. – No 5. – P. 260–270. In Russian]. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270.
8. Сорокина К.Н. и др. Энзимная наружная терапия в лечении атрофических рубцов поставке гелем Карипаин Scar // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 840–848. [Sorokina K.N. et al. Topical enzymatic therapy of atrophic acne scars with Karipain Scar gel // *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* – 2022. – V. 21. – No 6. – P. 840–848. In Russian]. DOI: 10.17116/klinderma202221061840.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с келоидными и гипертрофическими рубцами. Класс по МКБ-10: L91. Болезни кожи и подкожной клетчатки. – Москва, 2022. [Federal clinical guidelines for the management of patients with keloid and hypertrophic scars. ICD-10 class: L91. Diseases of the skin and subcutaneous tissue. – Moscow, 2022. In Russian].
10. Vercelli S. et al. Clinimetric properties and clinical utility in rehabilitation of postsurgical scar rating scales: a systematic review // *Int. J. Rehabil. Res.* – 2015. – V. 38. – No 4. – P. 279–286. DOI: 10.1097/MRR.000000000000134.
11. Устройство для определения упругости кожи и рубцов кожи человека: патент № RU 2763843 С1. МПК А61В 5/00. №. 2021108587 Рос. Федерация / Г.Н. Пономаренко и др. – Заявл. 29.03.2021. – Опубл. 11.01.2022 [Device for determining skin elasticity and scars of human skin: patent No. RU 2763843 С1. IPC A61B 5/00. №2021108587 Russ. Federation / G.N. Ponomarenko et al. Application 29.03.2021. – Publ. 11.01.2022. In Russian].
12. Минаев С.В. и др. Мультицентровое исследование эффективности противорубцовой терапии у пациентов различных возрастных групп // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2020. – № 9. – С. 51–58. [Minaev S.V. et al. Multicenter study of the effectiveness of anti-scar therapy in patients of different age groups // *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* – 2020. – No 9. – P. 51–58. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia202009159.
13. Тихоновская И.В. и др. Hair specific Skindex-29: первый этап валидации и предварительное анкетирование // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 121–123. [Tikhonovskaya I.V. et al. Hair specific Skindex-29: the first stage of validation and preliminary survey // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* – 2020. – V. 19. – No 5. – P. 121–123].
14. Курганская И.Г. Комплексная коррекция патологических рубцов кожи: автореф. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011. [Kurganskaya I.G. Complex correction of pathological skin scars: abstract for the competition an academic degree candidate medical science. – St. Petersburg, 2011. In Russian].
15. Карпова Т.Н. Электро- и ультрафонофорез ферменкола в коррекции рубцов кожи: автореф. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. [Karpova T.N. Fermentkol electro- and ultraphonophoresis in the correction of skin scars: abstract for the competition an academic degree candidate medical science. – St. Petersburg, 2009. In Russian].
16. Салистый П.В. и др. Опыт применения препарата Карипаин Scar в детском ожоговом отделении // *Детская хирургия.* – 2021. – Т. 25. – № 5. – С. 346–351. [Salisty P.V. et al. Experience with the use of the drug Karipain Scar in the children's burn department // *Children's surgery.* – 2021. – V. 25. – No 5. – P. 346–351. In Russian]. DOI: 10.55308/1560-9510-2021-25-5-346-351.
17. Стенько А.Г. и др. Клинический опыт применения электродного фармафореза в лечении и профилактике рубцовых поражений кожи // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 63–67. [Stenko A.G. et al. Clinical experience of the use of electrode pharmacophoresis in the treatment and prevention of scarring of the skin // *Clin. Dermatol. Venereol.* – 2014. – V. 12. – No 1. – P. 63–67. In Russian].

МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕРВНЫМ НАПРЯЖЕНИЕМ

А.В. Соболев¹, Д.В. Тришкин², Г.Н. Пономаренко^{3,4,5*}, С.Г. Григорьев⁵

¹ ФГБУ «Санаторно-курортный комплекс «Подмосковье» Минобороны России, Москва

² ГВМУ Минобороны России, Москва

³ ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH NERVOUS TENSION

A.V. Sobolev¹, D.V. Trishkin², G.N. Ponomarenko^{3,4,5*}, S.G. Grigoriev⁵

¹ Sanatorium and Resort Complex "Podmoskovije" (Moscow region), Moscow, Russia

² Main Military Medical Directorate of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

³ G.A. Albrecht Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, St. Petersburg, Russia

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

*E-mail: ponomarenko_g@mail.ru

Аннотация

Нервное напряжение является распространенным состоянием среди популяции молодых пациентов и имеет тенденцию к нарастанию. Выбор научно обоснованных реабилитационных технологий у пациентов с нервным напряжением является актуальной научно-практической задачей. **Цель исследования** – определить лечебные эффекты медико-психологической реабилитации (МПР) у пациентов с нервным напряжением. **Материалы и методы.** Исследованы 254 пациента в возрасте 19–50 лет (средний возраст – 32 года) с нервным напряжением (код МКБ-10: R45.0). Пациентам назначали комплекс физических упражнений, курс аудиовизуальной полисенсорной релаксации, транскраниальной магнитотерапии, альфа-массажа, хлоридные натриевые ванны, климатотерапию, лечебное питание и когнитивно-поведенческую психотерапию. Для диагностики пациентов использован комплекс клинико-психологических, функциональных, инструментальных и лабораторных методов оценки состояния пациентов. Общая продолжительность курса – 10–20 суток. **Результаты.** После курса МПР выявлено значимое увеличение силового индекса, частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, двойного произведения и пробы Мартине – Кушелевского, что закономерно привело к улучшению интегральных показателей здоровья – адаптационного потенциала и физической работоспособности. Факторный анализ показал, что реализация лечебных эффектов реабилитационных технологий происходит с помощью коррекции преимущественно параметров физического здоровья и повышения работоспособности пациентов с нервным напряжением. **Заключение.** Комплекс восстановительных технологий МПР формирует выраженные анксиолитический, актопротекторный и психостимулирующий лечебные эффекты у пациентов с нервным напряжением.

Ключевые слова: медико-психологическая реабилитация, нервное напряжение, адаптационный потенциал, физическая работоспособность.

Abstract

Nervous tension is commonly met among young patients and has a tendency to increasing. The choice of scientifically-grounded rehabilitation technologies in patients with nervous tension is an urgent scientific and practical task. **Purpose.** To assess therapeutic effects of medical and psychological rehabilitation in patients with nervous tension. **Materials and methods.** 254 patients, aged 19–50, with nervous tension (ICD-X code R45.0) were enrolled in the study. All patients were prescribed the following: physical exercises, course of audiovisual polysensory relaxation, transcranial magnetic therapy, alpha massage, sodium chloride baths, climatotherapy, therapeutic nutrition and psychotherapy. To assess patients' state, the researchers used a number of clinical and psychological, functional, instrumental, and laboratory methods. Course duration – 10–20 days. **Results.** After the course of comprehensive medical and psychological rehabilitation, a significant improvement in strength index, heart rate, systolic and arterial pressure, Martin-Kushelevsky test findings was registered. Naturally, the patients demonstrated better integral health indicators – adaptive potential and physical performance. The factor analysis showed that therapeutic effects of the applied rehabilitation techniques developed due to the correction of main parameters of physical health and improved working efficiency in patients with nervous tension. **Conclusion.** The developed complex of medical

and psychological rehabilitation forms pronounced anxiolytic, actoprotective and psychocorrective therapeutic effects in patients with nervous tension.

Keywords: medical and psychological rehabilitation, nervous tension, adaptive potential, physical performance.

Ссылка для цитирования: Соболев А.В., Тришкин Д.В., Пономаренко Г.Н., Григорьев С.Г. Медико-психологическая реабилитация пациентов с нервным напряжением. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 18–22.

Нервное напряжение (НН) – психоневрологическое расстройство, развивающееся в результате острого или хронического психотравмирующего воздействия. Такое расстройство является самостоятельной нозологической формой, имеющей разные дефиниции (нервозность, НН, беспокойство) и классифицируется в МКБ-10, класс XVIII «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках», кодом R45.0 [1]. НН, наряду с обсессивно-компульсивным расстройством и расстройствами, связанными с травмой и стрессором, является одним из видов тревожных расстройств, выделяемых DSM-5 (англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition – нозологическая система, «номенклатура» психических расстройств, использующаяся в США с 2013 г.) [2].

Распространенность тревожных расстройств в течение жизни среди жителей развитых стран достигает 34% [3]. Патогенез данного состояния обусловлен влиянием стрессоров на активность тесно взаимосвязанных глутаматной, нейропептидной и эндоканнабиноидной систем, формирующих тревожное состояние пациента [4], и рассматривается в настоящее время в русле транслационной нейронной схемы тревоги [5].

НН характеризуется повышенным возбуждением, раздражительностью, утомляемостью и тревожностью, способствующими снижению уровня резервов адаптации и физической работоспособности пациентов. Тревожные расстройства связаны с соматическими симптомами (сердцебиение, одышка) и могут сочетаться с другими психическими расстройствами, например депрессией [6]. Часто они носят хронический характер и значительно ухудшают качество жизни и функционирование.

Ввиду выраженного полиморфизма заболевания для лечения таких пациентов используют различные методы фармако- и психотерапии. Наряду с ними продуктивно применяют различные реабилитационные технологии, имеющие высокий уровень убедительности доказательств, объединенные понятием «медико-психологическая реабилитация» (МПП) [7]. Многоступенчатый патогенез НН требует применения комплекса таких технологий, лечебные эффекты которых не определены и нуждаются в строгой количественной оценке. Изучение лечебных эффектов комплекса мультимодальных реабилитационных технологий у пациентов с НН является актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования – определить лечебные эффекты МПП у пациентов с НН.

Материалы и методы

В санаторно-курортных организациях обследованы 254 пациента (мужчины) в возрасте 19–50 лет (средний возраст – 32 года) с НН (код МКБ-10: R45).

Работа выполнена в дизайне проспективного обсервационного когортного сравнительного исследования

эффектов МПП. В соответствии с требованиями биоэтической этики на участие в исследовании получено информированное согласие всех обследованных лиц.

Критерии включения: возраст больных мужского пола от 19 до 50 лет, утомление первой-второй степени по данным врачебной комиссии, установленное не позднее 30 суток с даты прибытия на МПП, отсутствие противопоказаний к санаторно-курортному лечению, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: женский пол, возраст больных менее 19 и более 50 лет, утомление третьей степени по данным врачебной комиссии, утомление первой-второй степени, установленное позднее 30 суток с даты прибытия на реабилитацию, наличие противопоказаний к санаторно-курортному лечению и МПП.

Количественную оценку динамики клинко-психологического статуса пациентов выполняли на основании анкеты самооценки состояния (ACC-2) шкал Спилбергера – Ханина и Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и тревоги (HAM-A), шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), пробы САН.

Инструментальные методы включали антропометрию, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), величину систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), определение индекса массы тела (ИМТ), спирометрию, динамометрию кисти, определение силового индекса, двойного произведения, пробу Мартине – Кушелевского. Функциональные методы включали пробу с задержкой дыхания, определение вегетативного индекса Кердо (ВИК) и интегрального показателя состояния адаптационных механизмов – адаптационного потенциала Р.М. Баевского [8]. Лабораторные методы включали интегральную оценку стандартизированных и унифицированных методик определения показателей периферической крови. Интегральные методы оценки состояния пациента включали оценку уровня соматического здоровья и уровня физической работоспособности по данным субмаксимального теста PWC₁₇₀ [9].

Комплекс реабилитационных мероприятий у больных с НН включал курс процедур аудиовизуальной полисенсорной релаксации (аудиовизуальный комплекс АВК «Диснет», продолжительность процедуры 30 минут, через два дня на третий, курс – восемь процедур), транскраниальной магнитотерапии (индукция магнитного поля 30 мТл, частота 1–10 Гц, продолжительность 15–20 минут ежедневно, курс – 10 процедур), альфа-массажа (комбинации общей вибротерапии, термотерапии спины и бедер (до 49 °С), суховоздушной бани (температура 80 °С), ароматерапии, аэроионотерапии, импульсной фотостимуляции, селективной хромотерапии и аудиорелаксации (продолжительность 15–30 минут, курс – восемь процедур), хлоридных натриевых ванн (продолжительность проводимых через день процедур 10–15 минут, курс лечения – восемь процедур), климатотерапию (второй-третий климатодвигательный режим),

Динамика психологических показателей у пациентов с нервным напряжением, баллы

Показатель	До МПР	После МПР	p
С	4.54 ± 0.03	5.34 ± 0.01	< 0.001
А	4.53 ± 0.03	5.34 ± 0.01	< 0.001
Н	4.53 ± 0.03	5.34 ± 0.01	< 0.001
СТ-СХ	33.22 ± 0.31	26.78 ± 0.14	< 0.001
ЛТ-СХ	33.00 ± 0.30	24.13 ± 0.17	< 0.001
HDRS	3.41 ± 0.19	2.46 ± 0.12	< 0.001
НАМ-А	3.81 ± 0.18	2.47 ± 0.11	< 0.001
Шкала Бека	7.03 ± 0.82	2.13 ± 0.58	< 0.001

физические упражнения, терренкур, лечебное питание и психотерапию (когнитивно-поведенческая психотерапия, аутогенная тренировка, мышечная релаксация по Джекобсону). Общая продолжительность курса МПР – 10–20 суток.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0 для Windows. Для сравнения количественных показателей в связанных выборках использовали критерий Стьюдента с критическим уровнем значимости $p < 0.05$. Внутренние закономерности реализации механизмов действия реабилитационных технологий определяли при помощи факторного анализа путем верификации главных компонент, которые определяли дисперсию наблюдавшихся признаков.

Результаты

В процессе реализации комплекса МПР у пациентов с НН, по данным анкеты самооценки состояния (АСС-2), выявлена значимая положительная динамика показателей субъективного самочувствия – бодрости, настроения, уравновешенности и уверенности в себе при тенденции к повышению интереса к профессиональной деятельности, внимательности и собранности. Интегральный средневзвешенный показатель субъективной оценки состояния пациентов значимо увеличился с 30.1 ± 0.81 до 46.5 ± 0.52 единиц ($p < 0.05$). По результатам оценки жалоб пациентов, по данным анкеты АСС-2, также произошло значимое снижение количества жалоб пациентов – с 14 ± 2.5 до 10 ± 2.3 ($p < 0.05$).

В процессе курса МПР значимо повысились психологические показатели (табл. 1).

В результате сравнительного анализа исходного и итогового состояния пациентов по завершении программ МПР выявлены достоверные различия начальных и конечных показателей психометрических шкал оценки состояния пациентов с НН, что свидетельствует о выраженном анксиолитическом и психостимулирующем воздействии МПР на пациентов с НН.

Улучшение клинико-психологического статуса пациентов с НН сопровождалось значимым изменением инструментальных показателей, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния пациентов (табл. 2).

У пациентов с НН после курса МПР выявлены достоверные различия по показателям динамометрии кистей, силовому индексу, ЧСС, САД, двойного произведения и пробы Мартине – Кушелевского, что свидетельствует об

улучшении функционирования систем жизнеобеспечения (прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной) в процессе выполнения комплекса мероприятий МПР.

Улучшение показателей физической активности (мышечная сила, силовой индекс) закономерно привело к улучшению функциональных показателей и интегральных показателей здоровья (см. табл. 2). Значимые изменения показателей, исходно входящих в интегральный показатель физического здоровья, обусловили достоверные отличия интегральных показателей здоровья от исходных данных. Увеличение нарастания потребления кислорода при физической нагрузке, выявленное по результатам оценки двойного произведения, наряду с хорошим уровнем тренированности кардиореспираторной системы по данным пробы Мартине – Кушелевского закономерно приводит к нарастанию уровня физической работоспособности, зарегистрированному при проведении субмаксимального теста PWC_{170} (см. табл. 2).

Для определения преимущественных механизмов реализации эффектов МПР был выполнен сравнительный факторный анализ структуры исходных и конечных показателей состояния здоровья пациентов с НН. В результате факторного анализа была построена модель, которая на 60.96% определяет суммарную дисперсию показателей состояния здоровья пациентов с НН. Анализ структуры признаков и доли их вклада в общую дисперсию у пациентов с НН до курса реабилитации позволил выделить четыре ведущих фактора, которые были обозначены нами как «клинико-психологические показатели», «показатели физической работоспособности», «лабораторные показатели» и «показатели физического здоровья» (рис. 1).

После курса МПР наблюдали существенное изменение факторной модели структуры признаков и их вклада в общую дисперсию у пациентов с НН. Основной вклад в суммарную дисперсию признаков после реабилитации вносят все четыре фактора, которые обеспечивают ее долю в размере 45%. Результаты анализа структуры конечных факторов и доли их вклада в общую дисперсию у пациентов с НН после МПР представлены на рис. 2.

Результаты сравнительного анализа факторных моделей у пациентов с НН показали, что если до реабилитации в структуре факторов преобладали клинико-психологические показатели, характеризующие субъективное состояние организма, и базовые показатели работоспособности, то после курса МПР на первое место по доле вклада в общую дисперсию переместился фактор, характеризующий базовые показатели физического здоровья

Таблица 2

Динамика инструментальных и функциональных показателей у пациентов с нервным напряжением

Показатель	До МПР	После МПР	p
Масса тела, кг	80.57 ± 0.63	80.57 ± 0.63	0.318
ИМТ, кг/м ²	25.28 ± 0.14	25.17 ± 0.17	0.318
Динамометрия кистей, кг·м/с ²	56.42 ± 0.41	58.80 ± 0.41	< 0.001
Силовой индекс, %	70.40 ± 0.41	73.40 ± 0.42	< 0.001
ЧСС, уд/мин	70.46 ± 0.51	67.25 ± 0.36	< 0.001
САД, мм рт. ст.	122.69 ± 0.51	119.26 ± 0.37	< 0.001
ДАД, мм рт. ст.	75.62 ± 0.47	71.56 ± 0.35	< 0.001
ЖЕЛ, мл	5154.21 ± 37.92	5161.14 ± 45.51	0.789
Жизненный индекс, мл/кг	64.21 ± 0.32	64.31 ± 0.45	0.774
Двойное произведение, усл. ед.	86.62 ± 0.82	80.28 ± 0.55	< 0.001
Проба Мартине – Кушелевского, уд/мин	110.57 ± 2.15	80.14 ± 1.04	< 0.001
Проба Штанге – Генча, с	108.58 ± 1.06	124.36 ± 0.85	< 0.001
Вегетативный индекс Кердо, усл. ед.	-8.66 ± 0.99	-6.63 ± 0.54	0.009
Уровень соматического здоровья, баллы	2.30 ± 0.06	3.31 ± 0.04	< 0.001
Физическая работоспособность, PWC ₁₇₀ , мкг/с	952.67 ± 11.27	1019.26 ± 9.53	< 0.001

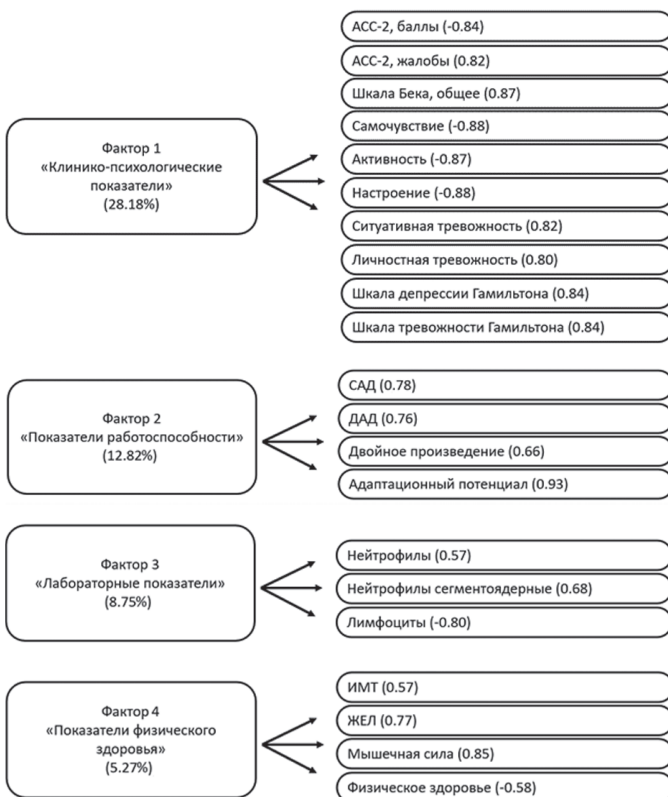


Рис. 1. Результаты анализа структуры признаков и их вклад в общую дисперсию у пациентов с НН до курса МПР

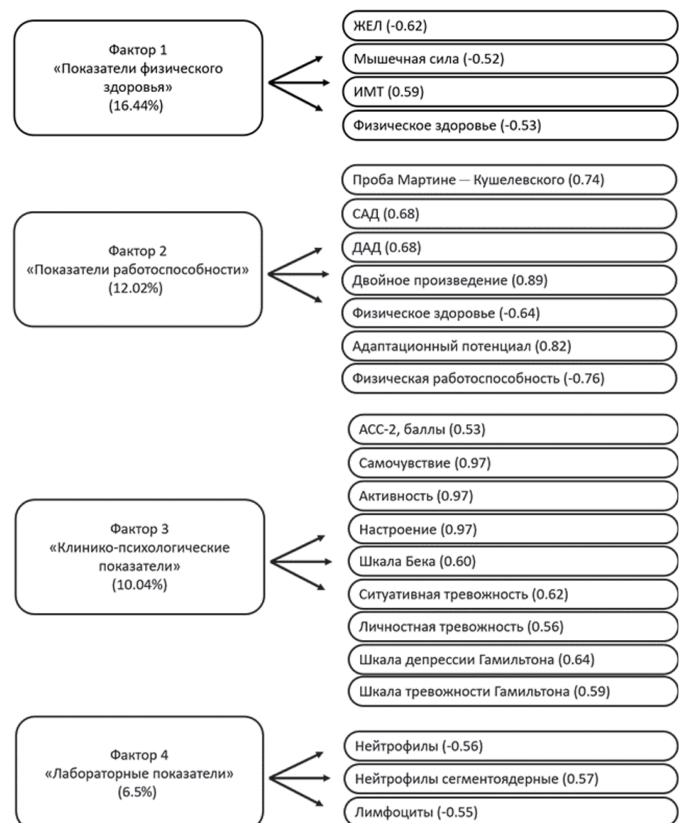


Рис. 2. Результаты анализа структуры признаков и их вклад в общую дисперсию у пациентов с НН после курса МПР

(рис. 3). При этом фактор физической работоспособности остался вторым при практически неизменном вкладе, а клинико-психологические показатели переместились на третье место, что свидетельствует о реализации лечебных эффектов реабилитационных технологий через коррекцию преимущественно параметров физического здоровья и повышение работоспособности пациентов с НН. Таким образом, МПР обладает выраженным актопротекторным лечебным эффектом у пациентов с НН.

Обсуждение

В результате комплекса физических упражнений, аудиовизуальной полисенсорной релаксации, транскраниальной магнитотерапии, альфа-массажа, хлоридных натриевых ванн, климатотерапии, психотерапии и лечебного питания у пациентов с НН формируются выраженные анксиолитический, актопротекторный и психостимулирующий лечебные эффекты. Реализация лечебных эффектов реабилитационных технологий у пациентов с НН происходит при помощи

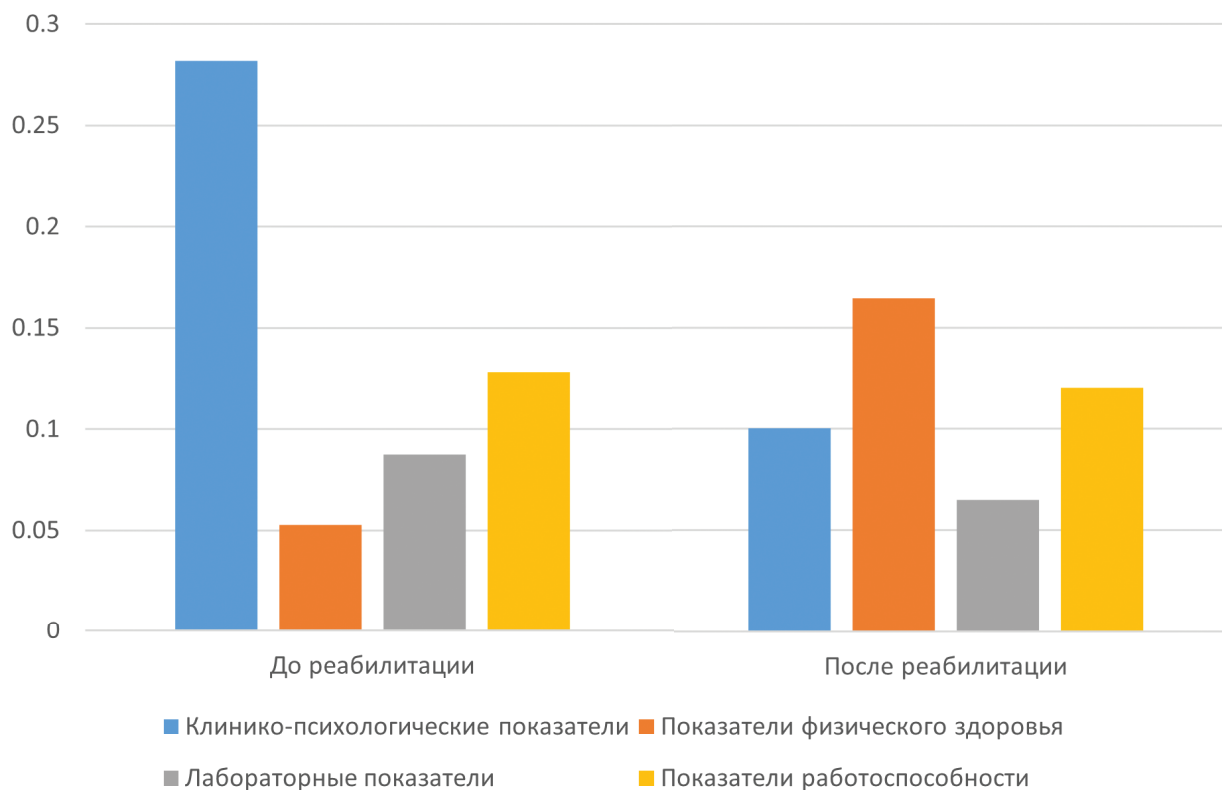


Рис. 3. Сравнительный анализ факторных моделей у пациентов с НН до и после курса МПР

активации механизмов, способствующих усилению катаболических процессов в клетках вследствие нарастания поступления и накопления глюкозы и кислорода, а также повышения гидролиза аденозинтрифосфата и увеличения энергетического потенциала клеток головного мозга.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что МПР пациентов с НН значительно улучшает клинико-психологический статус, нивелирует признаки депрессии с улучшением настроения и самочувствия. Ведущие механизмы лечебных эффектов использованных реабилитационных технологий реализуются благодаря нарастанию уровней двигательной активности и повышению адаптации к стрессорам вследствие полифункционального воздействия на различные органы и системы, препятствующего развитию НН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). [International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). In Russian]. URL: <https://mkb-10.com>.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition. – Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.
3. Szuhany K.L. et al. Anxiety disorders: a review // JAMA. – 2022. – V. 328. – No 24. – P. 2431–2445. DOI: 10.1001/jama.2022.22744.
4. Stewart A.M. et al. The failure of anxiolytic therapies in early clinical trials: what needs to be done // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2015. – V. 24. – No 4. – P. 543–556. DOI: 10.1517/13543784.2015.1019063.
5. Robinson O.J. et al. The translational neural circuitry of anxiety // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2019. – V. 90. – No 12. – P. 1353–1360. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321400.
6. Kandola A. et al. Exercise and anxiety // Adv. Exp. Med. Biol. – 2020. – V. 1228. – P. 345–352. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1_23.
7. Стандарты медико-психологической реабилитации военнослужащих в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации. – Москва: ГВМУ МО РФ. – 2018. – 49 с. [Standards of medical and psychological rehabilitation of military personnel in sanatorium and resort organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation. – Moscow: GVMU MO RF. – 2018. – 49 p. In Russian].
8. Разумов А.Н. и др. Оценка эффективности и управления процессом целенаправленного оздоровления пациентов в центрах здоровья и на этапах медицинской реабилитации: учебное пособие. – Москва: Квадрига. – 2009. – 56 с. [Razumov A.N. et al. Assessing the effectiveness and management of the process of targeted improvement of patients in health centers and at the stages of medical rehabilitation: a training manual. – Moscow: Kvadriga. – 2009. – 56 p. In Russian].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ШКАЛ САМООЦЕНКИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ: ШКАЛЫ-ОПРОСНИКИ ДЕПРЕССИИ

И.С. Владимирова^{1,2,3*}, Л.С. Круглова⁴, О.В. Свиридов¹, М.А. Самушия⁴

¹ СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

POTENTIALS OF STANDARDIZED SELF-ASSESSMENT SCALES FOR ANXIETY AND DEPRESSION APPLIED IN PATIENTS WITH PSORIASIS: SCALES-QUESTIONNAIRES FOR DEPRESSION

I.S. Vladimirova^{1,2,3*}, L.S. Kruglova⁴, O.V. Sviridov¹, M.A. Samushiya⁴

¹ Dermatovenerologic Dispensary No 10, Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defense of Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: ivladimirova@rambler.ru

Аннотация

Псориаз – это мультифакториальное системное заболевание, которое классифицируется как тип психосоматического заболевания, связанного с коморбидной тревожностью и депрессией. Создание простого в использовании инструмента скрининга тревожности и депрессии могло бы стать важным дополнением к обычной клинической практике. **Цель исследования** – изучение возможности применения шкал самооценки тревоги и депрессии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и выбор оптимального инструмента для скрининговой диагностики коморбидных психических расстройств. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 72 пациентов с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз». Исходные показатели оценивали по индексам PASI, BSA, sPGA, DLQI, визуально-аналоговой шкале зуда. Показатели тревожности и депрессии оценивали по шести шкалам (C-SSRS, HADS, PHQ-9, BDI, MADRS, HDRS) с целью выбора оптимальной шкалы. **Результаты.** Все проанализированные в исследовании шкалы-опросники оказались эффективными в диагностике депрессии у пациентов с псориазом. Колумбийская шкала не является информативным методом опросника, поэтому необходимость ее использования отпала. Шкалы PHQ-9, Бека, Монтгомери – Асберга и Гамильтона статистически связаны между собой, поэтому нет потребности в использовании этих четырех шкал, достаточно выбрать одну из них. Так как у шкалы HADS-T/D нет прямой взаимосвязи/корреляции со шкалами Бека и Гамильтона, есть основания для выбора этой шкалы с целью получения более точных и разнообразных статистических данных. **Заключение.** Для диагностики коморбидной депрессии достаточно использовать одну из диагностических шкал, например PHQ-9, и дополнительно HADS-T/D для получения более точных результатов.

Ключевые слова: псориаз, тревожность, депрессия, психометрические шкалы, шкалы-опросники, шкалы самооценки депрессии, диагностическая эффективность.

Abstract

Psoriasis is a multifactorial systemic disease that is classified as a type of psychosomatic diseases associated with comorbid anxiety and depression. Development of an easy-to-use screening tool for anxiety and depression would be an important addition to routine clinical practice. **Purpose.** To study the effectiveness of self-assessment scales for anxiety and depression in patients with moderate and severe psoriasis and to select the optimal tool for screening diagnostics of comorbid mental disorders. **Materials and methods.** 72 patients with widespread vulgar psoriasis were enrolled into a retrospective trial. Initial indicators were assessed by PASI, BSA, sPGA, DLQI, and VAS (itching) scales. Anxiety and depression were assessed by six scales- C-SSRS, HADS, PHQ-9, BDI, MADRS, HDRS- so as to select an optimal scale. **Results.** All applied questionnaire scales were effective for diagnosing depression in patients with psoriasis. The Columbia scale turned to be non-informative; so, it was not used further in the study. PHQ-9, Beck, Montgomery and Hamilton scales are statistically connected to each other. So, there is no need to use all four scales; it is enough to select just one of them. The HADS-T/D scale does not have direct correlation with Beck and Hamilton scales; so, it can be used to add information to these two scales in order to obtain more accurate and varied statistical data. **Conclusion.** One of the diagnostic scales is enough to diagnose comorbid depression, and, for example, PHQ-9 and additionally HADS-T/D, to obtain more accurate information.

Keywords: psoriasis, anxiety, depression, psychometric scales, questionnaire scales, self-assessment scales for depression, diagnostic effectiveness.

Ссылка для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С., Свиридов О.В., Самушия М.А. Возможности применения стандартизированных шкал самооценки тревоги и депрессии при обследовании больных псориазом: шкалы-опросники депрессии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 23–29.

Псориаз – это распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее 2–7% населения [1]. Даже при минимальных клинических проявлениях псориаз может неблагоприятно влиять на психологическое и социальное благополучие, демонстрируя сложную взаимосвязь между психическим и дерматологическим здоровьем [2]. Результаты крупных эпидемиологических исследований подтверждают, что риск коморбидной депрессии значительно выше у людей с псориазом по сравнению с людьми без него [2]. Больные псориазом могут легко подвергаться стигматизации и избеганию социального взаимодействия из-за своей внешности [3, 4]. Псориаз также классифицируется как тип психосоматического заболевания, тесно связанного с сопутствующими психическими заболеваниями, такими как депрессия [5, 6]. Метаанализ 98 исследований, в котором приняли участие 401 703 пациента с псориазом, показал, что у 28% из них были симптомы депрессии [7]. I. Snast и соавт. в 2018 г. провели систематический обзор 39 исследований с участием 32 537 пациентов, в которых 46% пациентов с псориазом связывали начало заболевания с реакцией на стресс, а 54% пациентов вспоминали предыдущие стрессовые события [8]. У пациентов с тяжелым течением псориаза повышен риск развития депрессии [9, 10]. Уменьшение тяжести псориаза связано с уменьшением симптомов депрессии, и наоборот [11–17]. При псориазе наблюдается сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ) 6, ИЛ-12, ИЛ-17 и ИЛ-23. ФНО- α активирует ось гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к истощению запасов триптофана, последующему снижению уровня серотонина (5-НТ) и возникновению депрессивного расстройства [18]. В сыворотке пациентов с депрессией обнаруживаются повышенные уровни ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 [19, 20]. Во многих исследованиях была обнаружена корреляция между псориазом и депрессией, однако основной патогенез этой ассоциации до конца не изучен [21–24].

С учетом высокого уровня депрессии и других психологических расстройств, таких как тревога, у пациентов с псориазом рутинный скрининг психических сопутствующих заболеваний имеет важное значение в дерматологической практике для междисциплинарного ведения этих пациентов с привлечением специалистов в области психического здоровья, когда это необходимо [25–28].

С этой целью важным дополнением к обычной клинической практике могло бы стать создание простого в использовании инструмента скрининга тревожности и депрессии, обеспечивающего выявление психических расстройств у пациентов с псориазом, поскольку эти состояния являются основной причиной инвалидности и могут также препятствовать успешному дерматологическому лечению [29, 30].

Для применения шкал-опросников депрессии у больных псориазом требуется их предварительная валидизация с учетом клинических особенностей обследуемой популяции.

Цель исследования – изучение возможности применения шкал самооценки депрессии у больных псориазом, выбор оптимального инструмента и разработка практических рекомендаций по их использованию в клинической практике.

Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 72 пациента со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Критерии включения пациентов в исследование: подтвержденный диагноз вульгарного псориаза не менее шести месяцев; подписание добровольного информированного согласия на участие и полная информированность о цели исследования; PASI более 12 баллов; поражение более 10% поверхности тела (Body Surface Area, BSA) и оценка изменений кожи врачом (Static Physician Global Assessment, sPGA) более трех баллов; возраст от 18 лет. Всем пациентам выполняли стандартное физикальное обследование. Изучали социально-демографические данные: пол, возраст; профиль заболевания (длительность и тяжесть заболевания); анамнез заболевания, время с момента постановки диагноза, предшествующую терапию. Общие клинические данные: индекс массы тела, сопутствующие заболевания. Наличие псориазического артрита и коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет второго типа (СД2), а также тревожность и депрессия), дерматологический индекс качества жизни – DLQI, оценку интенсивности зуда пациентом по визуальной аналоговой шкале. Критерии исключения: пациенты с зависимостью от психоактивных веществ, эндогенными процессуальными психическими расстройствами, с тяжелым соматическим состоянием с необходимостью коррекции соматотропной терапией и/или определяющим высоким (по оценке специалистов) риск обострения соматической патологии в период исследования; беременные или кормящие грудью; больные с деменцией, а также с глубокой и тяжелой умственной отсталостью. Психическое состояние больных псориазом в исследовании оценивали с помощью шести стандартизированных психометрических шкал объективной оценки депрессии.

Колумбийская суицидальная шкала (Columbia-suicide severity rating scale, C-SSRS) – клиническая шкала, применяемая для оценки суицидального риска. Создана коллективом авторов: К. Posner, М.А. Oquendo, М. Gould, В. Stanley и М. Davies в 2007 г. Шкала состоит из четырех модулей: суицидальные идеи, интенсивность суицидальных идей, суицидальное поведение, реальная/потенциальная опасность суицидальных попыток. Оценка тяжести суицидальных идей в три

балла и выше свидетельствует о серьезном риске суицида. Оценка в пять баллов, а также любые выявленные суицидальные действия означают наличие крайне высокого риска и абсолютной необходимости urgentных терапевтических мероприятий и госпитализации. Раздел «интенсивность суицидальных идей» позволяет более точно оценить тяжесть состояния, а также спрогнозировать его динамику. Здесь очень важны пункты, отражающие способность контроля, наличие сдерживающих факторов и оснований для совершения суицида. Достоинством шкалы является возможность ретроспективной оценки прежних эпизодов, связанных с повышенным риском суицида. С практической точки зрения это дает дополнительную возможность моделировать развитие актуальной ситуации у больного и является своеобразной дорожной картой для обследования и оценки суицидального пациента [31].

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – разработана более 35 лет назад для оценки тревожности и депрессии в условиях общей медицинской практики. Шкала признана надежным инструментом, позволяющим выявлять эмоциональные расстройства у находящихся под наблюдением пациентов. Несомненными достоинствами опросника являются простота, скорость и удобство использования. Стационарная шкала тревоги и депрессии (HADS) включает семь пунктов, связанных с депрессией (HADS-D), и семь пунктов, связанных с тревогой (HADS-T); общий диапазон баллов для каждого из них составляет 0–21, а баллы 8 и выше указывают на тревогу или депрессию. Заполнение опросника занимает не более пяти минут [32–34].

Шкала депрессии (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) в популяционной группе используется в качестве инструмента скрининга и диагностики расстройств психического здоровья, депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем, нарушения пищевого поведения, соматоформных расстройств. Состоит из девяти пунктов с вариацией из четырех возможных ответов на каждый пункт. Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов, на основе которых определяется выраженность депрессии. Если пациент набирает минимальное количество баллов (0–4), то депрессия является минимально выраженной, если максимум (20–27) – депрессия крайне тяжелая. PHQ-9 существует на более чем 20 языках. Как исходная анкета о состоянии здоровья пациента, так и более поздние варианты являются общедоступными; для использования или копирования мер не требуется никаких сборов или разрешений [35, 36].

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) – предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Опросник включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утвержде-

ния, обладающие эквивалентным удельным весом. Пациенту необходимо выбрать вариант, наилучшим образом отражающий его самочувствие в течение последней недели; возможен выбор нескольких подходящих утверждений в группе. Пункты 1–13 являются когнитивно-аффективной субшкалой (C-A), пункты 14–21 – субшкала соматических проявлений депрессии (S-P). При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям: 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия; 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 – тяжелая депрессия [37].

Шкала депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale, MADRS) – разработана в 1979 г. для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и ее динамики в процессе терапии [9]. Она принадлежит к числу стандартизированных объективных клинических инструментов, широко применяемых в настоящее время, учитывающих основные симптомы депрессии. Оценка по данной шкале основана на клиническом интервью от наименее прямых к уточняющим вопросам о депрессивном состоянии и степени его тяжести. Исследователь сам принимает решение, какому количеству баллов соответствует тяжесть симптома. Для интерпретации данных каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 6 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Сумма баллов соответствует: 0–15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода; 16–25 баллов – малый депрессивный эпизод; 26–30 баллов – умеренный депрессивный эпизод; свыше 30 баллов – большой депрессивный эпизод. Максимальный суммарный балл составляет 60 баллов [38].

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) – разработана в 1967 г. для оценки депрессии и является одним из наиболее часто используемых в клинике тестов для выявления аффективной патологии [9]. Существует несколько версий шкалы, состоящих из 17, 21 или 23 пунктов. Первоначальная версия содержит 23 пункта. Шкала обеспечивает простой способ оценки тяжести депрессии в динамике. Для оценки следует выбирать вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента, которому следует предоставить возможность подробного ответа на задаваемые вопросы. Оценка производится путем суммирования баллов: значение от 0 до 7 свидетельствует об отсутствии депрессии; суммарные значения для малого депрессивного эпизода составляют 7–16 баллов; нижнее граничное значение для большого депрессивного эпизода – свыше 16 баллов; максимально возможный общий балл составляет 52 и соответствует крайней степени тяжести депрессивного синдрома [39].

Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании, информированное согласие с общим планом обследования и лечения. Пациенты заполняли опросники в момент включения в исследование. Для соответствия требованиям к стандартизации процесса тестирования все больные выполняли задания шкал-опросников по идентичным правилам. Опросники были представлены в единой форме бланков с инструкциями и набором ответов для выбора путем отметки нужного варианта. Пациенты получа-

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики больных псориазом

Показатель	Абс.	%
Все пациенты	72	100
Мужчины	47	65.3
Женщины	25	34.7
Наследственность	12	16.7
Наличие высшего образования	52	72.2
Возраст, лет	40.9 ср.	(30; 49)
Возраст дебюта псориаза, лет	25.7 ср.	(17; 34)
Длительность псориаза, лет	16 ср.	(6; 21)
PASI, баллы (0–72)	25.1	(5; 26)
BSA, %	32.2	(24; 36)
sPGA (0–4 баллов), n (%)	72	100
Умеренный псориаз (sPGA-3)	37	51.3
Тяжелый псориаз (sPGA-4)	35	48.7

Таблица 2

Коморбидности у пациентов группы наблюдения

Показатель	Мужчины	Женщины
Число пациентов, n	47	25
Курение, абс. (%)	8 (17%)	11 (44%)
Алкоголь, абс. (%)	7 (14.9%)	2 (8%)
Псориатический артрит, абс. (%)	9 (19.1%)	3 (12%)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	13 (27.7%)	5 (20%)
СД2, абс. (%)	3 (6.4%)	1 (4%)
Ожирение, абс. (%)	15 (31.9%)	4 (16%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, абс. (%)	10 (21.3%)	4 (16%)
Заболевания мочеполовой системы, абс. (%)	7 (14.9%)	3 (12%)

Таблица 3

Результаты обследования пациентов с псориазом по разным шкалам депрессии

Шкала, суммарный балл	Минимальное и максимальное значения	Среднее значение ± стандартное отклонение
Бека	3–32	13.9±8.9
PHQ-9	2–25	9.4±6.2
Монтгомери – Асберга	4–42	14.7±9.7
Гамильтона	3–35	13.4±9.3

ли шкалы в одинаковое время, заполняли все шкалы-опросники тревоги и депрессии в течение одного дня. Время работы над одним опросником фиксировалось исследователем, между заполнением шкал пациенты отдыхали произвольное время. Шкалу депрессии Монтгомери – Асберга заполнял врач-исследователь и заносил данные в электронную базу хранения. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365 (Microsoft, США)). Обработку данных проводили с использованием стандартных методов статистического анализа, рекомендованных для медико-биологических исследований. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США).

Результаты и обсуждение

Основные клинические и демографические характеристики больных псориазом представлены в табл. 1. В группу исследования вошли 72 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом, 47 (65.5%) мужчин и 25 (34.7%) женщин. Средний возраст всех пациентов – 40 лет, дебют псориаза – в молодом возрасте (в 25 лет), длительность заболевания – более 16 лет, у 16.7% пациентов – отягощенная наследственность. Средний балл по индексу PASI составил 25.1, индекс BSA – 32.2%, по степени тяжести среднетяжелый псориаз диагностирован у 51.3% пациентов, тяжелый – у 48.7%.

В структуре коморбидностей ожирение диагностировано у 31.9% мужчин и 16% женщин, сердечно-сосудистые заболевания – у 27.7% мужчин и 20% женщин, СД2 – у 6.4% мужчин и 4% женщин, псориатический артрит – у 19.1% мужчин, 12% женщин. Среди курящих – 17% мужчин и 44% женщин, злоупотребляющих алкоголем – 14.9% мужчин и 8% женщин.

В результате анализа проведенного тестирования с помощью шкал PHQ-9, Бека, Монтгомери – Асберга и Гамильтона на выборке из 72 пациентов получены следующие результаты. По уровню депрессивной симптоматики пациенты были распределены таким образом: отсутствие депрессии – 25 (34.7%) человек, легкая депрессия – 15 (20.8%) человек, умеренная депрессия – семь (9.7%) человек, выраженная депрессия – 20 (27.8%) человек, тяжелая депрессия – пять (7%) человек. В результате сравнительного анализа обнаружено, что количество женщин с умеренным

Таблица 4

Ранговые корреляции Спирмена для переменных шкал депрессии и тревоги

Шкала	Колумбийская	HADS-D	HADS-T	PHQ-9	Бека	Монтгомери – Асберга	Гамильтона
Колумбийская	1.000000	0.171950	0.037964	0.192754	-0.17884	0.149538	0.076593
HADS-D	0.171950	1.000000	0.376171	0.621389	0.121366	0.385043	0.316515
HADS-T	0.037964	0.376171	1.000000	0.473427	0.102543	0.461799	0.195576
PHQ-9	0.192754	0.621389	0.473427	1.000000	0.269424	0.780232	0.522686
Бека	-0.178844	0.121366	0.102543	0.269424	1.000000	0.458027	0.723467
Монтгомери – Асберга	0.149538	0.385043	0.461799	0.780232	0.458027	1.000000	0.611723
Гамильтона	0.076593	0.316515	0.195576	0.522686	0.723467	0.611723	1.000000

Примечание. Корреляции, отмеченные жирным шрифтом, значимы при $p < 0.05$.

Ранговые корреляции Спирмена для переменных шкал депрессии

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена				
	PHQ-9	Бека	Монтгомери – Асберга	Гамильтона	PASI
PHQ-9	1.000000	0.269424	0.778625	0.522686	0.257663
Бека	0.269424	1.000000	0.455172	0.723467	0.267532
Монтгомери – Асберга	0.778625	0.455172	1.000000	0.612695	0.286414
Гамильтона	0.522686	0.723467	0.612695	1.000000	0.322253
PASI	0.257663	0.267532	0.286414	0.322253	1.000000

Примечание. Корреляции, отмеченные жирным шрифтом, значимы при $p < 0.05$.

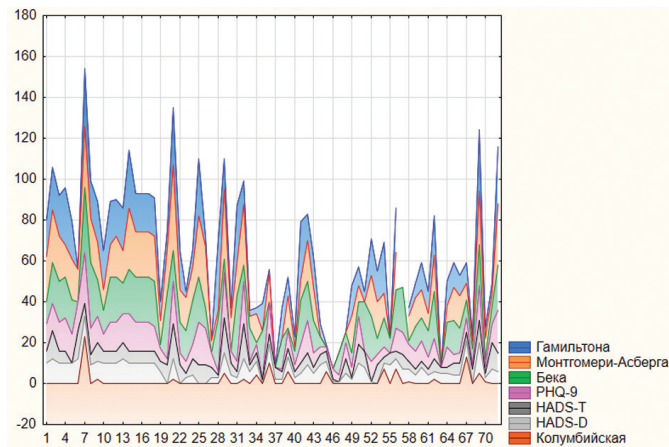
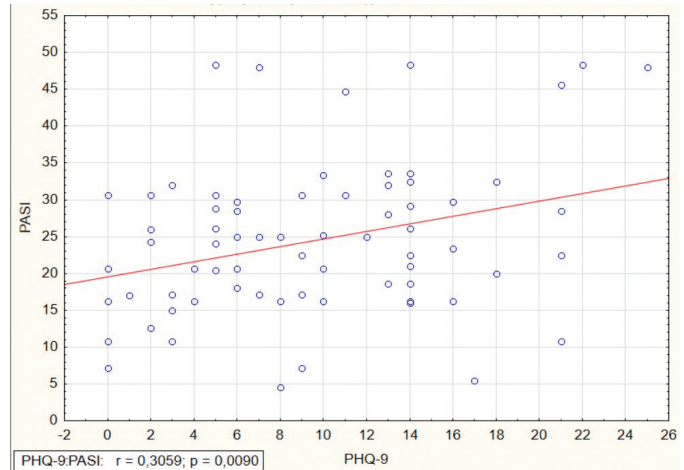
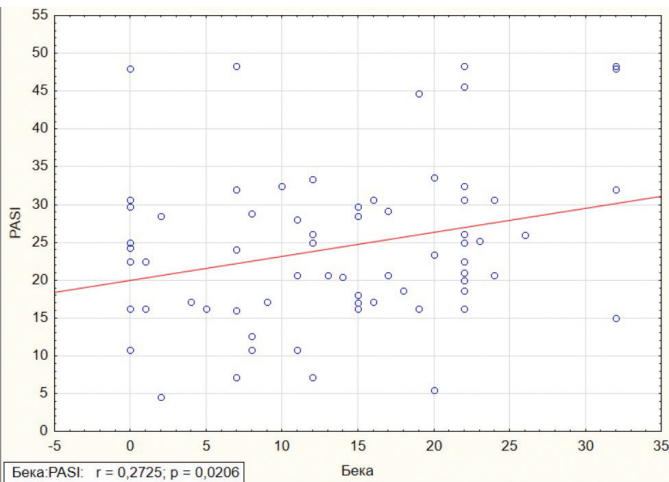


Рис. 1. Представление последовательностей значений выбранных переменных



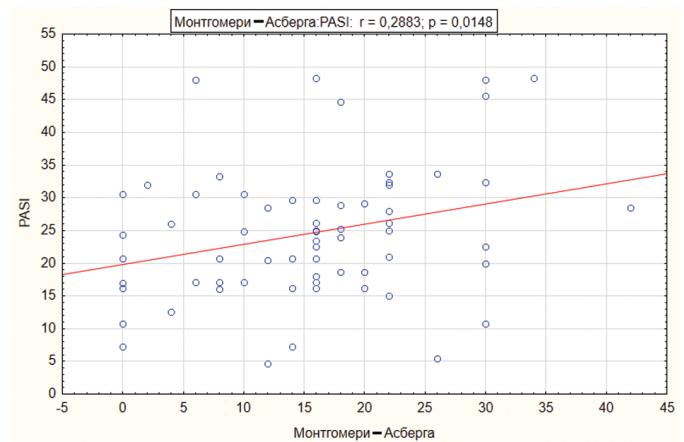
Примечание. Отмеченные корреляции значимы при $p < 0.05$.

Рис. 2. Зависимость между двумя переменными PASI и PHQ-9



Примечание. Отмеченные корреляции значимы при $p < 0.05$.

Рис. 3. Зависимость между двумя переменными PASI и Бека



Примечание. Отмеченные корреляции значимы при $p < 0.05$.

Рис. 4. Зависимость между двумя переменными PASI и Монтгомери – Асберга

уровнем депрессии более чем в три раза превосходит количество мужчин, при этом указанные различия не достигли статистической значимости.

Все шкалы субъективной оценки депрессии, заполненные пациентами (Бека, PHQ-9, Монтгомери – Асберга и Гамильтона), показали значения, превышающие баллы порога наличия депрессии, у 65.3% пациентов.

Все шкалы-опросники депрессии в исследовании (PHQ-9, Бека, Монтгомери – Асберга, Гамильтона и HADS) показали высокую достоверную корреляцию суммарных значений между собой ($p < 0.05$).

С учетом данной корреляционной матрицы можно сделать следующие выводы: колумбийская шкала –

неинформативный метод опросника, так как она не коррелирует (нет связи) с другими шкалами, и поэтому нет необходимости ее использовать. Шкалы PHQ-9, Бека, Монтгомери – Асберга и Гамильтона абсолютно статистически связаны между собой, поэтому нет потребности в использовании всех четырех шкал, достаточно выбрать одну из них. Так как у шкалы HADS-T/D нет прямой взаимосвязи/корреляции со шкалами Бека и Гамильтона, есть основания для добавления этой шкалы с целью получения более точных и разнообразных статистических данных.

Также было проведено сравнение зависимости уровня значения PASI и четырех основных опросников (Бека,

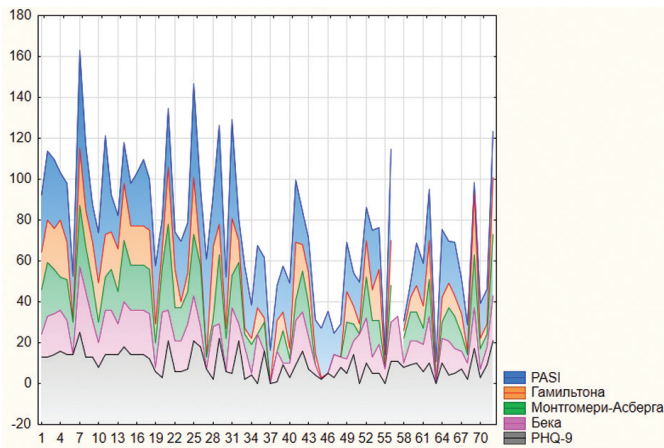


Рис. 5. Представление последовательностей значений выбранных переменных

Монтгомери – Асберга, Гамильтона, PHQ-9) с помощью матрицы корреляции Спирмена и построения графика рассеяния с линией регрессии при уровне значимости ($p < 0.05$). Полученные результаты говорят о статистически значимой связи между показателями индекса PASI и выраженности проявления депрессии согласно опросникам, то есть чем выше индекс PASI, тем выше показатели депрессии по основным шкалам-опросникам.

Заключение

Установлено, что все изученные шкалы-опросники депрессии, за исключением колумбийской суицидальной шкалы, оказались эффективными для диагностики депрессии у пациентов с псориазом. Однако нет необходимости использовать несколько шкал для оценки депрессии, так как они взаимозаменяемы, достаточно выбрать одну из четырех шкал (PHQ-9, Бека, Монтгомери – Асберга и Гамильтона) и добавить шкалу HADS-T/D с целью получения более точных и разнообразных статистических данных. Шкала PHQ-9 высоко коррелирует с показателями степени тяжести по индексу PASI. Оптимальным инструментом для самодиагностики депрессии у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом из четырех шкал (PHQ-9, Бека, Монтгомери – Асберга и Гамильтона) является шкала PHQ-9.

Удобство применения пациентом и простота интерпретации результатов позволяют использовать шкалу PHQ-9 в ежедневной клинической практике дерматолога. Комплексный скрининг на выявление депрессии у больных псориазом и своевременно оказанная помощь играют важную роль в достижении высокого качества жизни пациентов на всех этапах наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rendon A. et al. Psoriasis pathogenesis and treatment // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – V. 20. – P. 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.
2. Helmick C.G. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National health and nutrition examination surveys // Am. J. Prev. Med. – 2014. – V. 47. – No 1. – P. 37–45.

3. Jankowiak B. et al. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients // Postepy Dermatol. Allergol. – 2020. – V. 37. – No 4. – P. 597–602. DOI: 10.5114/ada.2020.93242.
4. Sagaltici E. Association of the attachment styles with depression, anxiety, and quality of life in patients with psoriasis // Dermatol. Sinica. – 2020. – V. 38. – No 2. – P. 81–87. DOI: 10.4103/ds.ds_35_19.
5. Tribó M.J. et al. Patients with moderate to severe psoriasis associate with higher risk of depression and anxiety symptoms: Results of a multivariate study of 300 Spanish individuals with psoriasis // Acta Dermatol. Venereol. – 2019. – V. 99. – No 4. – P. 417–422. DOI: 10.2340/00015555-3114.
6. Hölsken S. et al. Common fundamentals of psoriasis and depression // Acta Derm. Venereol. – 2021. – V. 101. – No 11. – P. adv00609. DOI: 10.2340/actadv.v101.565.
7. Dowlatshahi E.A. et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis // J. Invest. Dermatol. – 2014. – V. 134. – P. 1542–1551.
8. Snast I. et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Dermatol. – 2018. – V. 178. – No 5. – P. 1044–1055. DOI: 10.1111/bjd.16116.
9. Koo J. et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2017. – V. 31. – No 12. – P. 1999–2009. DOI: 10.1111/jdv.14460.
10. Chen Y.H. et al. Major depressive disorder increased risk of psoriasis: A propensity score matched cohort study // J. Affect. Disord. – 2021. – V. 278. – P. 407–412. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.108.
11. Polenghi M.M. et al. Experience with psoriasis in a psychosomatic dermatology clinic // Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh). – 1994. – V. 186. – P. 65–66. DOI: 10.2340/000155551866566.
12. Fortune D.G. et al. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy // Br. J. Dermatol. – 2002. – V. 146. – P. 458–465. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04622.x.
13. Mease P.J. et al. Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: A pooled analysis of randomized clinical trials // Dermatology. – 2010. – V. 220. – P. 1–7. DOI: 10.1159/000260371.
14. Menter A. et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – V. 62. – P. 812–818. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.07.022.
15. Redighieri I.P. et al. Erythrodermic psoriasis with regression after prophylaxis with isoniazid and antidepressant therapy: case report // An. Bras. Dermatol. – 2011. – V. 6. – P. 141–S143. DOI: 10.1590/s0365-05962011000700037.
16. Fordham B. et al. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis // Psychol. Health Med. – 2015. – V. 20. – P. 121–127. DOI: 10.1080/13548506.2014.902483.

17. Wang X. et al. Abnormal functional connectivity in psoriasis patients with depression is associated with their clinical symptoms // *Front. Neurosci.* – 2022. – V. 16. – P. 1026610. DOI: 10.3389/fnins.2022.1026610.
18. Jing D. et al. Association of psoriasis with anxiety and depression: a case-control study in Chinese patients // *Front. Med.* – 2021. – V. 8. – P. 771645.
19. Tong N. et al. The potency of common proinflammatory cytokines measurement for revealing the risk and severity of anxiety and depression in psoriasis patients // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2022. – V. 36. – P. e24643.
20. Владимирова И.С. и др. Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом // *Медицинский алфавит.* – 2023. – Т. 24. – С. 28–35. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-28-35.
21. Lamb R.C. et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – V. 176. – P. 1028–1034.
22. Patel N. et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: a review // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2017. – V. 18. – P. 613–620.
23. Gonzalez-Parra S. et al. Psoriasis and depression: the role of inflammation // *Actas Dermosifiliogr.* – 2019. – V. 110. – No 1. – P. 12–19. DOI: 10.1016/j.ad.2018.05.009.
24. Ferreira B.I.R.C. et al. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2016. – V. 9. – No 6. – P. 36–43.
25. Burden A.D. et al. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance // *BMJ.* – 2010. – V. 341. – P. 5623.
26. Sondermann W. et al. Psychosocial burden and body mass index are associated with dermatology-related quality of life in psoriasis patients // *Eur. J. Dermatol.* – 2020. – V. 30. – P. 140–147.
27. Sondermann W. et al. Psychological burden of psoriatic patients in a German university hospital dermatology department // *J. Dermatol.* – 2020. – V. 48. – P. 794–806.
28. Radtke M.A. et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2015. – V. 13. – P. 674–690.
29. Wu J.J. et al. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis // *J. Dermatolog. Treat.* – 2018. – V. 29. – P. 487–495.
30. Jin W. et al. Depression symptoms predict worse clinical response to etanercept treatment in psoriasis patients // *Dermatology.* – 2019. – V. 235. – P. 55–64.
31. Posner K. et al. Columbia classification algorithm of suicide assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA’s pediatric suicidal risk analysis of antidepressants // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – V. 164. – No 7. – P. 1035–1043.
32. Zigmond A.S. et al. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – V. 67. – P. 361–370.
33. Stern A.F. The hospital anxiety and depression scale // *Occup. Med. (Lond).* – 2014. – V. 65. – No 5. – P. 393–394. DOI: 10.1093/occmed/kqu024.
34. Потекаев Н.Н. Тактика ведения пациентов с псориазом и псориатическим артритом с сопутствующими психосоматическими расстройствами: методические рекомендации № 38. – Москва, 2022.
35. Kroenke K. et al. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure // *J. Gen. Intern. Med.* – 2001. – V. 16. – No 9. – P. 606–613.
36. Новицкий М.А. и др. Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении // *Доктор.Ру.* 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 55–61.
37. Beck A.T. et al. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961. – V. 4. – P. 561–571.
38. Montgomery S.A. et al. New depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Med. Psychol.* – 1979. – V. 134. – P. 382–389.
39. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – V. 23. – No 1. – P. 56–62.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ (ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ)

А.Н. Северцев^{1,2}, В.И. Вечорко², И.З. Китиашвили^{2,4}, Е.И. Брехов³, И.Г. Репин^{3*}, В.Д. Аносов^{1,2}, К.Э. Ржебаев², Ш.Р. Джуракулов^{1,2}, А.Б. Гусейнов², С.Н. Бюрчиев², А.Ф. Шмаков^{1,2}, М.И. Муханов², И.А. Кумыков², М.А. Хоконов², Т.В. Гахраманов¹, А.Д. Джаббарова¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

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

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

BLEEDINGS IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS (PANCREONECROSIS)

A.N. Severtsev^{1,2}, V.I. Vecherko², I.Z. Kitiashvili^{2,4}, E.I. Brekhov³, I.G. Repin^{3*}, V.D. Anosov^{1,2}, K.E. Rzhebaev², Sh.R. Dzhurakulov^{1,2}, A.B. Guseinov², S.N. Biurchiev², A.F. Shmakov^{1,2}, M.I. Muskhanov², I.A. Kumykov², M.A. Hokonov², T.V. Gakhramanov¹, A.D. Jabbarova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² O.M. Filatov Moscow City Hospital No 15, Moscow, Russia

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

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

*E-mail: ilya-repin@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – определить алгоритм и оценку исходов течения тяжелого острого панкреатита – панкреонекроза (ТОП-ПЗ), осложненного кровотечением. **Материалы и методы.** За период 2014–2023 гг. из 387 больных с ТОП-ПЗ у 38 (9.81%) развились кровотечения: а) у 23 пациентов парапанкреатические, у 21 пациента – интрависцеральные. У шести пациентов были диагностированы одновременно и интрависцеральные, и парапанкреатические кровотечения; б) у 37 пациентов – «большие», у семи пациентов – «малые»; в) у 34 пациентов – впервые (первичные), у четырех пациентов – послеоперационные кровотечения. Средняя длительность панкреатита до момента поступления в стационар у больных с развившимся кровотечением составила 3.2 ± 0.9 дня (задержка с поступлением). **Результаты.** К предикторам кровотечения были отнесены следующие: задержка госпитализации в специализированный стационар, органная недостаточность, инфицированный панкреонекроз, системный сепсис различной природы – бактериальной и грибковой (коинфицирование). При многомерном анализе значимыми факторами были инфицированный некроз и наличие грибкового сепсиса. Потребность в хирургическом вмешательстве (лапаротомия и т.д.) (84.2 в сравнении с 24.1%), длительность пребывания в реанимации (17.3 ± 4.2 в сравнении с 8.6 ± 1.1 дня) и летальность (63.2 в сравнении с 20.9%) были достоверно выше у больных с развившимся кровотечением. Пяти пациентам была выполнена артериальная эмболизация, 22 потребовалось хирургическое вмешательство (лапаротомия и т.д.), в том числе была проведена одна неэффективная эмболизация. Все 23 пациента с интрависцеральным кровотечением нуждались в хирургическом вмешательстве (лапаротомия и т.д.), у четырех из них была достигнута успешная эмболизация. Индекс тяжести по результатам компьютерной томографии и хирургическое вмешательство были достоверно связаны с интрависцеральным кровотечением. Органная недостаточность и хирургическое вмешательство были связаны с развитием сильного кровотечения. **Заключение.** Кровотечение при ТОП-ПЗ тесно связано с нарастанием летальности. Инфицированный некроз усиливает разрушение сосудистой стенки, что способствует развитию кровотечения. Кровотечение в просвет полых органов может указывать на эрозию прилегающих внутренних органов.

Ключевые слова: кровотечение, острый тяжелый панкреатит, осложнение.

Abstract

Purpose. To study the algorithm and outcomes in patients with severe acute pancreatitis - pancreatic necrosis (ТОП-ПЗ) – complicated by bleedings. **Materials and methods.** In 2014–2023, out of 387 patients with severe acute pancreatitis and pancreatic necrosis, 38 (9.81%) patients developed bleedings: (A) in 23 patients it was parapancreatic bleeding, in 21 – intraluminal. Six patients had both intraluminal and parapancreatic bleedings; (B) in 37 patients – “major”, in 7 – “minor”; (C) in 34 patients – primary, in 4 – postoperative. The average duration of pancreatitis until admission to the hospital in patients with developed bleeding was 3.2 ± 0.9 days (delayed admission). **Results.** Predictors of bleeding were: delayed hospitalization to a specialized hospital, organ failure, infected pancreatic necrosis, systemic sepsis – bacterial and fungal (co-infection). In the multivariate analysis, infected necrosis and fungal sepsis were significant factors. Patients with bleeding had much worse indices compared to patients without bleeding: surgical intervention (laparotomy and others) (84.2 vs. 24.1%), length of stay in the intensive care (17.3 ± 4.2 vs. 8.6 ± 1.1 days) and mortality rate (63.2 vs 20.9%). 5 patients had arterial embolization, 22 – required surgical intervention (laparotomy and others), including one surgery after unsuccessful embolization. All 23 patients with intra-abdominal bleeding required surgical intervention (laparotomy, etc.); 4 had successful embolization. Severity

index was strongly associated with bleeding what was confirmed by surgery and CT findings. Organ failure and surgery were also triggers of severe bleeding. **Conclusion.** A higher mortality rate in patients with severe acute pancreatitis and pancreatic necrosis is evidently associated with bleeding. Infected necrosis increases vascular wall destruction what leads to bleedings. Bleeding into the lumen of hollow organs may indicate erosion of the adjacent internal organs.

Keywords: bleeding, acute severe pancreatitis, complication.

Ссылка для цитирования: Северцев А.Н., Вечорко В.И., Китиашвили И.З., Брехов Е.И., Репин И.Г., Аносов В.Д., Ржебаев К.Э., Джуракулов Ш.Р., Гусейнов А.Б., Бюрчиев С.Н., Шмаков А.Ф., Мусханов М.И., Кумьков И.А., Хоконов М.А., Гахраманов Т.В., Джаббарова А.Д. Кровотечения при тяжелом остром панкреатите (панкреонекрозе). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 30–38.

Введение

Александр Македонский (Александр Великий) умер в 323 г. до н.э., за несколько дней до своего 33-летия. Он вернулся в Вавилон после последних завоеваний у реки Инд на Востоке. Чтобы отпраздновать победу, он и его генералы устроили большой банкет, на котором было съедено и выпито огромное количество еды и алкоголя. На следующий день Александр пожаловался на боль в животе, которая постепенно усиливалась, и через 12 дней он умер.

В течение многих лет наиболее распространенной версией, объясняющей этот итог, было отравление. Однако, по словам историка Робина Лейна Фокса, наиболее часто используемыми ядами в то время были стрихнин и чемерица и оба эти яда имели внезапный эффект. Поэтому он считает очень маловероятным, что Александр смог бы прожить 12 дней после отравления. Также предполагалось, что он мог умереть от малярии, поскольку в то время в Вавилоне произошла вспышка малярии. Однако в 1986 г. Симми Бэнк (Муррисбург, Южная Африка) предположил, что это, возможно, мог быть первый описанный случай острого панкреатита, обусловленного приемом алкоголя, хотя это и не может быть доказано.

Летальность при тяжелом остром панкреатите – панкреонекрозе (ТОП-ПЗ) составляет 15–20%, даже при условии полного комплекса хирургического и реанимационного лечения [1–3]. Российские авторы по результатам исследования [4] отметили еще большую летальность – до 80%. Хотя желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) является достаточно редким осложнением при ТОП-ПЗ, согласно пересмотренной классификации Атланты [5], тем не менее связанные с этим состоянием последствия могут быть фатальными. Общая частота любых вариантов кровотечения при остром панкреатите составляет 1–23% [6–10], однако одного его возникновения уже достаточно для летального исхода у 33–50% больных [11–13]. Наибольшую опасность представляет кровотечение в перипанкреатическую область, что, в свою очередь, еще больше осложняет течение панкреонекроза и способствует увеличению летальности [6–10]. Кровотечение может развиваться из-за: 1) собственно эрозии сосудистой стенки; 2) образования псевдоаневризмы; 3) микрососудистых ишемических осложнений; 4) тромбоза селезеночно-порто-мезентериальных вен (что, в свою очередь, вызывает явления подпеченочной портальной гипертензии с дальнейшим развитием геморрагии из варикозно расширенных вен пищевода и желудка) [6, 12]. Особой ситуацией является выполнение хирургического вмешательства в этой зоне («грубое» оперирование, выполнение некрэктомии или секвестрэктомии), что

также может привести к локальному кровотечению [7, 11, 14–16].

Местная воспалительная реакция и активные панкреатические ферменты в этой зоне, которые проникают в забрюшинное пространство при ТОП-ПЗ, могут «переваривать» окружающие органы, ткани и сосудистые структуры, включая относительно резистентную артериальную стенку. Это, в свою очередь, приводит к острой эрозии, разрыву/ослаблению стенки и образованию псевдоаневризмы, которая в итоге может сама разорваться и вызвать кровотечение [6–8, 11, 14, 16]. Даже сам по себе панкреонекроз, образование в этой зоне абсцесса и псевдокисты могут вызывать аналогичные повреждения сосудистой стенки.

В дополнение к вышеуказанным ошибкам санации поджелудочной железы, время операции и собственно хирургическая техника также являются факторами риска развития кровотечения [7, 8, 11, 16].

Работы по геморрагическим осложнениям при ТОП-ПЗ немногочисленны, поэтому настоящее исследование предполагает определить алгоритм и оценку исходов течения ТОП-ПЗ, осложненного кровотечением.

Материалы и методы

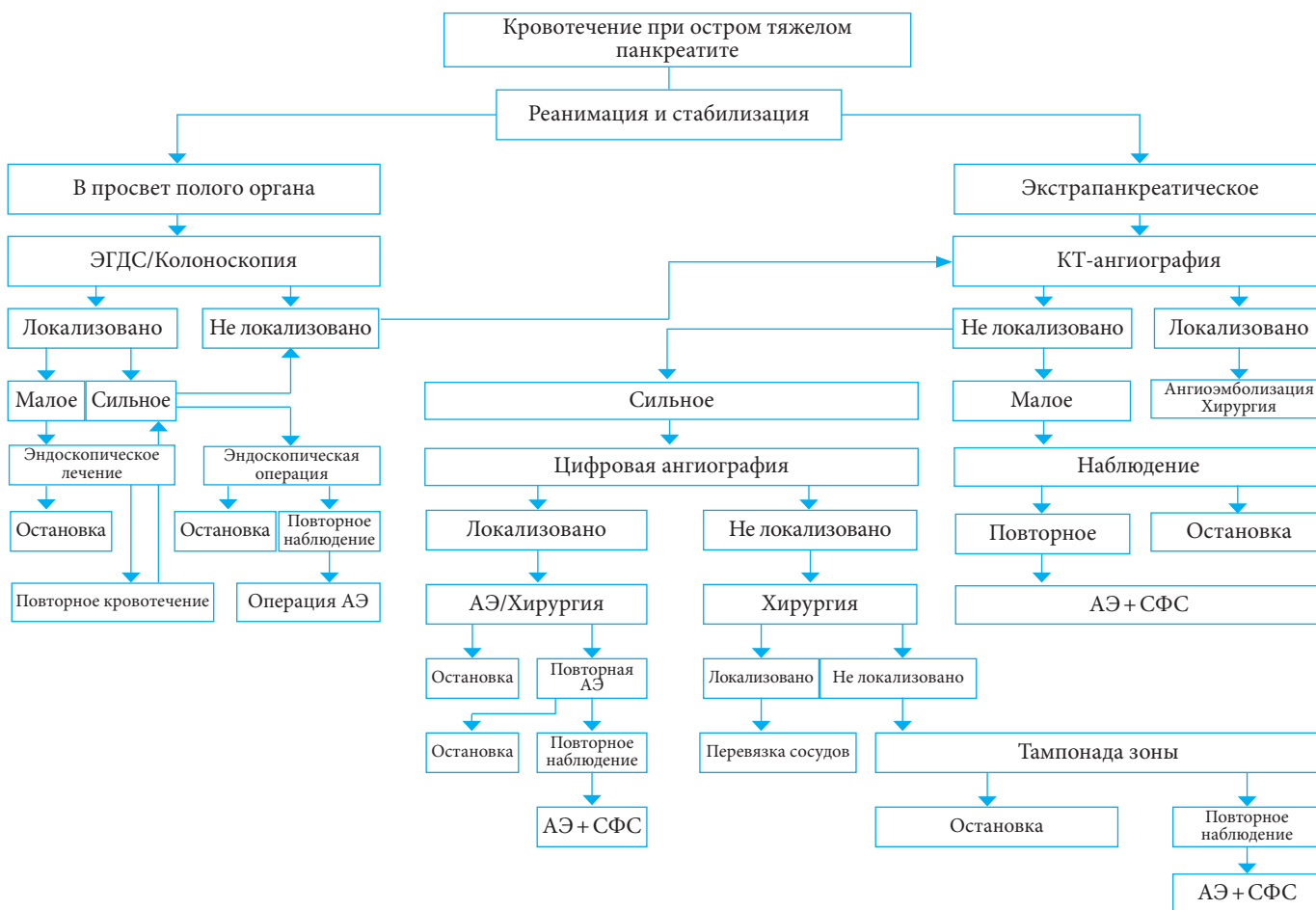
Обследовано 387 больных, поступивших с ТОП-ПЗ в ГКБ № 15 с декабря 2014 г. по декабрь 2023 г. проспективно (54 пациента – с августа 2022 г. по декабрь 2023 г.) и ретроспективно (333 пациента – с декабря 2014 г. по июль 2022 г.). Перед включением в проспективную группу у всех пациентов было получено дополнительное информированное согласие. Острый панкреатит был диагностирован на основании сбора анамнеза, клинического обследования и визуализирующих методов исследований согласно имеющимся клиническим рекомендациям (КР). Диагноз тяжелого острого панкреатита устанавливали в соответствии с КР и пересмотренной классификацией Атланты [1, 17].

Больных оценивали по демографическим показателям, этиологии развития заболевания, клиническим проявлениям и радиологическим данным. Больным с органной недостаточностью была оказана соответствующая помощь (согласно КР). Динамическую оценку осуществляли с использованием гематологических, биохимических, микробиологических и визуализирующих параметров. Антибиотики рутинно применяли у всех больных. Энтеральное питание у больных было начато сразу после стабилизации их клинического состояния. Больным, состояние которых ухудшалось на фоне полноценного консервативного лечения, выполняли чрескожное дренирование жидкостных сборников под рентгенологическим или ультразвуковым контролем.



Примечание. П/о – послеоперационное.

Рис. 1. Схема распределения пациентов с ТОП-ПЗ в зависимости от характера кровотечения



Примечание. КТ-ангиография – компьютерная ангиография; АЭ – артериальная эмболизация; СФС – системное введение факторов свертывания.

Рис. 2. Общий протокол (алгоритм) лечения больных с кровотечением при ТОП-ПЗ

Более обширное хирургическое вмешательство выполняли для больных: 1) у которых имелось прогрессивное ухудшение состояния на фоне максимально полного консервативного лечения; 2) развились гнойно-септические осложнения; 3) с угрожающим жизни ЖКК. В ходе госпитализации больные наблюдались на предмет развития геморрагических осложнений, которые были распределены согласно схемам, представленным на рис. 1 и 2. Фиксировались развитие осложнений и летальность, связанные с кровотечением, возникающим при ТОП-ПЗ.

Оценка и распределение острого кровотечения при ТОП-ПЗ

1. По локализации:
 - а) внутрипросветное (интралюминальное) – клинически определяется по наличию кровавой рвоты, мелены или свежей крови по назогастральному зонду;
 - б) парапанкреатическое (внепросветное, внутрибрюшное) – отмечается выделение крови по дренажу, установленному чрескожно или в ходе операции, или развитие необъяснимой гемодинамической

нестабильности и/или результатов компьютерной томографии (КТ), согласующихся с наличием экстравазации контраста в перипанкреатическую зону (кисту, брюшную полость или забрюшинное пространство), а также на основании данных КТ-ангиографии и «прямой» ангиографии.

2. По срокам (время развития кровотечения):
 - а) «свежее» (новое) – до любого хирургического вмешательства в ходе течения заболевания (ТОП-ПЗ);
 - б) послеоперационное – после выполненного (любого) хирургического вмешательства.
3. По тяжести:
 - а) массивное (сильное, обильное, «большое») кровотечение – определяется как острое снижение концентрации гемоглобина по меньшей мере на 2 г/дл у больного с явным или доказанным кровотечением и/или гемодинамической нестабильностью у стабильного в остальном плане больного, у которого исключены другие причины гемодинамической нестабильности, например септический шок или абдоминальный компартмент-синдром;
 - б) незначительное (небольшое, «малое») кровотечение – кровотечение, не подпадающее под категорию сильного («большого») кровотечения.
4. По частоте:
 - а) однократное;
 - б) многократное/рецидивирующее.
5. По анатомическим источникам:
 - а) артериальное;
 - б) венозное;
 - в) капиллярное (паренхиматозное);
 - г) смешанное;
 - д) нелокализованное.

Внутрипросветное кровотечение определялось в ходе эндоскопии, в то время как больным с парапанкреатическим и/или послеоперационным кровотечением, а также при больших внутрипросветных кровотечениях проводили КТ-ангиографию. Дальнейшее лечение определялось по результатам локализации кровотечения. Больным, у которых кровотечение было определено и локализовано ангиографически, в зависимости от гемодинамической стабильности выполняли эмболизацию или оперативное вмешательство. При локусе на КТ-ангиограмме больных оценивали по степени тяжести, и далее по возможности выполнялась «поисковая» лапаротомия.

Всем больным с тяжелым кровотечением, не локализованным на КТ-ангиограмме, проводили «прямую» ангиографию. Больных с «малым» кровотечением, не локализованным на КТ-ангиограмме, наблюдали на предмет развития рецидива кровотечения. В случае повторного кровотечения выполняли ангиографию.

В исследовании использовали описательную статистику. Данные выражали как среднее значение \pm стандартное отклонение или среднее значение (диапазон), в зависимости от обстоятельств. U-тест Манна – Уитни применяли для оценки порядковых данных, таких как CTSI. Факторы, которые были признаны значимыми при одномерном анализе, были включены в многомерный логистический регрессионный анализ. Статистическая значимость была установлена на уровне < 0.05 . Также полученные данные были представлены в оценочных таблицах в виде медианы (Me) и интерквартильного разброса (Q_1 ; Q_3).

Результаты

Всего за период исследования было обследовано 387 больных с ТОП-ПЗ: 54 проспективно и 333 ретроспективно. Средний возраст составил 50.12 ± 1 год (в проспективной группе – 49.63 ± 1 и в ретроспективной – 50.2 ± 1 год); соотношение полов (мужчины : женщины): 255 : 132 (1.93 : 1) соответственно. Этиология: злоупотребление алкоголем у 79 (20.41%), заболевание билиарной системы – у 95 (24.55%), другие причины (травма, гиперлипидемия, медикаменты и химические препараты, алиментарная – иная, нежели злоупотребление алкоголем) – у 40 (10.34%), причина неизвестна – у 173 (44.7%) пациентов. Средняя продолжительность периода между появлением первых симптомов заболевания и госпитализацией в специализированное учреждение составила 2.4 ± 1.1 (разброс – 1–7) дня. Средний балл по системе APACHE II при поступлении больных составил 10.2 ± 1.4 , а средний балл по системе CTSI – 3 ± 1 . На момент поступления в больницу у 24 (6.2%) пациентов уже была выражена органная недостаточность, однако в ходе госпитализации у всех включенных в исследование пациентов развилась органная недостаточность. Подтвержденный бактериальными посевами инфицированный панкреонекроз собственно в зоне поджелудочной железы выявлен у 131 из 387 (33.9%) пациентов. Среди всей группы больных посев на грибковую (коинфекцию) и бактериальную флору из крови был положительным у 52 больных, только на бактериальную флору – у 158 больных, стерильные посевы были у 64, посевы были недостоверны – у 113 пациентов. Тромбоз системы воротной вены диагностирован у 9 (2.32%) пациентов. Несмотря на то что псевдоаневризмы перипанкреатической сосудистой сети являются логичным процессом в ходе прогрессирующего деструктивного процесса в поджелудочной железе, достоверно выявить это осложнение в ходе госпитализации на фоне острого процесса нам не удалось ни в одном случае. Обширные хирургические вмешательства (лапаротомия и т.д.) потребовались 116 (29.97%) больным. Общий уровень летальности составил 25.1% (97 из 387) пациентов. Средняя длительность пребывания больного в отделении интенсивной терапии и стационаре составила 9 + 1 и 24 + 2 дня соответственно.

Источник и локализация кровотечения

Из 387 пациентов кровотечение развилось у 38 (9.81%). У 21 пациента имело место внутрипросветное кровотечение (у 16 – «большое», у шести – «малое»). У 23 больных наблюдалось парапанкреатическое кровотечение (у 22 (95.7%) – «большое», а у 1 (4.3%) – «малое»). Из 38 больных КТ-ангиограмма выполнена 12 (3.1%) пациентам. Из 23 больных с парапанкреатическим кровотечением КТ-ангиограмма выполнена шести пациентам, экстравазация контраста наблюдалась в двух (16.67%) случаях. У шести из 38 пациентов одновременно выявлено и внутрипросветное, и парапанкреатическое кровотечения.

Лечение кровотечения

Люминальное (внутрипросветное) кровотечение

Кровотечение с внутрипросветным источником, наблюдавшееся у 21 больного, было купировано с помощью

эндоскопической терапии (склерозирование, термическое прижигание и аргоноплазменная коагуляция).

Ложное внутрипросветное кровотечение из-за разрыва панкреатического скопления, наблюдавшееся у одного больного, было самоограничивающимся (прорыв панкреатического жидкостного «сборника» в просвет двенадцатиперстной кишки) и не требовало какого-либо вмешательства для его купирования, а у одного больного с разрывом толстой кишки потребовалось хирургическое вмешательство (на фоне сепсиса): была выполнена сегментарная резекция толстой кишки. При этом имелось массивное внутрипросветное кровотечение на фоне ишемии толстой кишки.

Новое («свежее») кровотечение

У 19 больных с парапанкреатическими «свежими» кровотечениями на КТ выявлены выраженные уплотнения структур в этой зоне (инфильтраты). Использовали выжидательную тактику и консервативное лечение. Двое больных с послеоперационным незначительным кровотечением из дренажа, не локализованным на КТ-ангиограмме, активно наблюдались, однако дальнейшей активной хирургической тактики им не потребовалось.

У шести больных развилось «большое» свежее парапанкреатическое кровотечение (ПКС), у четырех – успешно эмболизировано, однако у одного развилось повторное кровотечение, в результате чего потребовалось открытое хирургическое вмешательство. Пяти больным ПКС не удалось локализовать при ангиографии, и в связи с этим они были прооперированы (открытое оперативное вмешательство).

Послеоперационное кровотечение

Достоверного артериального кровотечения в ходе и после хирургического вмешательства выявлено не было. Семеро больных с диффузным венозным/паренхиматозным кровотечением были пролечены путем тугого тампонирования.

Из 387 пациентов 116 была выполнена лапаротомия с целью санации септических очагов, 14 из них – с целью остановки кровотечения, так как у ряда больных одновременно имелись и кровотечение, и гнойно-септические очаги. Из 38 пациентов с кровотечениями лапаротомии были выполнены 32 пациентам.

Летальность среди пациентов, которым была выполнена лапаротомия, была достоверно выше (53/116 (45.69%) в сравнении с неоперированными (44/271 (16.24%), $p < 0.001$)).

Предикторы кровотечений и осложнений

По данным одномерного анализа, предикторами кровотечений и осложнений были отсрочка поступления в специализированное экспертное медицинское учреждение, более высокий балл по шкале APACHE II, большее количество «меток» по органной недостаточности при поступлении, наличие инфицированного некроза и развитие системного сепсиса в течение болезни (табл. 1). При многомерном анализе наличие инфицированного некроза и грибкового сепсиса было значимым фактором возникновения кровотечения.

У больных с парапанкреатическим кровотечением в сравнении с внутрипросветным наблюдались более тяжелый ТОП-ПЗ и более высокая потребность в хирургическом вмешательстве (табл. 2).

«Большое» и «малое» кровотечения: у больных с большим кровотечением было меньшее среднее количество «меток» органной недостаточности, более высокая потребность в хирургическом вмешательстве (табл. 3).

При новом («свежем») кровотечении по сравнению с послеоперационным кровотечением обе группы были сопоставимы по тяжести и необходимости вмешательства (табл. 4).

Обсуждение

Проблема осложненного течения ТОП-ПЗ до сих пор остается нерешенной. Несмотря на многолетний опыт авторов данного исследования [18, 19], сейчас можно открыто заявить, что проблемы, связанные с лечением ТОП-ПЗ, до сих пор остаются нерешенными, как и 40 лет назад.

В настоящей работе проведен анализ кровотечений при ТОП-ПЗ, имевших место в ГКБ № 15 г. Москвы за период с 2014 по 2023 г. На основании анализа данных предложен алгоритм лечения (включая крайне сложную ситуацию при парапанкреатическом нелокализованном кровотечении). С учетом редкости подобных осложнений крайне сложно систематизировать имеющиеся данные. Тем не менее необходимость любого варианта вмешательства (инвазивного, в том числе хирургического или малоинвазивного) можно определить уже на основе предложенного алгоритма. Несмотря на то что кровотечение, связанное с ТОП-ПЗ, чаще всего следует лечить хирургическим методом, в данном исследовании представлена группа больных с *нелокализованными незначительными* кровотечениями, которые можно было контролировать консервативно. Это обусловлено тем, что возможности вмешательства у таких больных весьма ограничены из-за характера и типа кровотечений, отсутствия (прежде всего) их четкой топики, а также крайне тяжелого общего состояния. Другая важная группа больных – это пациенты с разрывом (прорывом) панкреатического скопления (инфицированного/неинфицированного) в полый орган. У этих больных, как правило, наблюдалось незначительное внутрипросветное кровотечение с последующим клиническим улучшением (чаще всего самопроизвольным) и существовала необходимость последующего вмешательства, в случае если это обусловлено развитием инфекционных осложнений, возникших в результате контаминации панкреатического скопления или развития желудочно-кишечных свищей (особенно связанных с толстой кишкой).

Развитие ЖКК при ТОП-ПЗ является плохим прогностическим признаком, поскольку вследствие этого резко увеличивается летальность. Примерно от одной трети до половины больных с развившимся кровотечением умирают после этого осложнения [6, 7, 10, 16]. Сообщения о частоте кровотечений, ассоциированных с ТОП-ПЗ, сильно различаются из-за достаточной редкости этого осложнения и различных проявлений в связи с тем, что в большинстве случаев он развивается на стадии выздоровления больного [6–11, 15, 16]. Как отмечено выше, по данным других исследователей, наибольшую опасность представляют псевдоаневризмы. То, что мы не диагностировали данного осложнения в нашей работе, не означает, что их не было. В ряде специальных исследований такому осложнению, как псевдоаневризмы, придается большое значение. Самая значительная рабо-

Таблица 1

Общие сравнительные данные у пациентов с кровотечением и без кровотечения

Оценочный показатель	Всего, n = 387	С крово- течением, n = 38	Без кровотечения, n = 349	P ₁	P ₂	OR (95% доверительный интервал)
<i>Общие показатели</i>						
Возраст, лет M ± SD/Me (Q ₁ -Q ₃)	50.12 ± 16.2 48 (37-61)	52.4 ± 14.7 48 (37-61)	49.9.4 ± 16.4 48 (37-61)	0.3638	0.622	0.42 (0.28; 2.09)
Пол	255 : 132	24 : 14	231 : 118	0.7351	0.837	0.88 (0.44-1.76)
- мужчины, абс. (%)	255 (65.89%)	24 (63.2%)	231 (66.19%)	0.7351	0.837	0.88 (0.44-1.76)
- женщины, абс. (%)	132 (34.11%)	14 (36.8%)	118 (33.81%)			
<i>Этиология</i>						
Алкоголь, абс. (%)	79 (20.4%)	8 (21.1%)	71 (20.3%)	0.9189	0.790	1.03 (0.54-1.98)
Билиарный, абс. (%)	95 (24.5%)	15 (39.5%)	80 (22.9%)	0.0453	0.061	1.72 (1.11-2.67)
Другой, абс. (%)	213 (55.0%)	15 (39.5%)	198 (56.7%)	0.0397	0.048	0.7 (0.46-1.04)
<i>Реанимационные критерии</i>						
Временной интервал между первыми симптомами и поступлением в стационар* (дни) M ± SD/Me (Q ₁ -Q ₃)	2.4 ± 1.1 2 (2; 4)	3.2 ± 0.9 3 (3; 4)	2.3 ± 1.1 2 (2; 3)	0.0227	0.0405	0.25 (0.11-0.68)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	375 (96.9)	38 (100)	337 (96.6)	0.7259	0.840	1.04 (1.02-1.06)
APACHE II*	9 (4-14)	14 (11-19)	9 (4-14)	< 0.001	0.017	1.20 (1.02-2.06)
APACHE II	10.2 ± 5.8	14.8 ± 5.3	9.3 ± 4.8	< 0.001	0.017	1.20 (1.02-2.06)
Число органов при органной недостаточности** M ± SD/Me (Q ₁ -Q ₃)	1.3 ± 0.6 1 (1; 2)	2.9 ± 0.5 3 (2; 4)	0.2 1 (1; 2)	< 0.001	0.022	1.59 (1.18-3.26)
<i>Инфекционные поражения</i>						
Инфицированный некроз, абс. (%)	131 (33.9)	32 (84.2)	99 (28.4)	< 0.001	< 0.001	2.97 (2.39-3.69)
Бактериальный сепсис, абс. (%)	158 (40.83)	18 (63.2)	140 (40.11)	< 0.001	0.002	4.59 (3.21-6.57)
Грибковый + бактериальный сепсис, абс. (%)	52 (13.4)	16 (42.11)	36 (10.32)	0.0001	0.009	4.08 (2.51-6.63)
Стерильно, абс. (%)	64 (16.5)	3 (7.9)	61 (17.5)	0.048	0.072	0.45 (0.15-1.37)
Неизвестно, абс. (%)	113 (29.2)	1 (2.6)	112 (32.1)	0.001	0.010	0.08 (0.01-0.57)
<i>Важные хирургические показатели</i>						
Венозный тромбоз, абс. (%)	30 (7.8)	8 (21.1)	22 (6.3)	0.0293	0.062	3.34 (1.6-6.98)
Необходимость чрескожного дренирования, абс. (%)	236 (61)	36 (94.7)	200 (57.3)	< 0.001	0.032	1.65 (1.47-1.86)
Необходимость хирургического вмешательства, абс. (%)	116 (30)	32 (84.2)	84 (24.1)	< 0.001	< 0.001	3.5 (2.78-4.41)
<i>Важные общемедицинские показатели</i>						
Летальность, абс. (%)	97 (25.1)	24 (63.2)	73 (20.9)	< 0.001	0.007	3.02 (2.2-4.15)
ICU-пребывание, дни	9.0 ± 4.3	17.3 ± 4.2	8.6 ± 1.1	< 0.001	0.031	1.29 (1.06-4.33)
ICU-пребывание, дни*	5 (3; 11.5)	11.5 (7; 23.5)	5 (3; 10)	< 0.001	0.031	1.29 (1.06-4.33)
Общая длительность госпитализации, дни	26.8 ± 4.0	41.2 ± 3.7	26.3 ± 1.6	< 0.001	0.018	1.7 (1.09-2.45)
Общая длительность госпитализации, дни*	18 (13; 30)	33.5 (17; 60)	18 (12; 26)	< 0.001	0.018	1.7 (1.09-2.45)

Примечание. APACHE – (acute physiology and chronic health evaluation) – система классификации тяжести заболевания; СТА – КТ-ангиография; PCD (percutaneous drainage) – чрескожное дренирование; ICU (intensive care unit) – палата интенсивной терапии / реанимация; P₁ – достоверность различий при одномерном статистическом анализе; P₂ – достоверность различий при многомерном статистическом анализе.

* При поступлении в экспертное учреждение; ** на момент госпитализации.

та по псевдоаневризмам на фоне панкреатита (острого и хронического) была выполнена на базе 46 отделений реанимации в ряде испаноговорящих стран [16]. В целом данные частоты кровотечений при ТОП-ПЗ следующие: A.L. Wei и соавт. – 15% [10], M.Yu. Tang и соавт. – 11.5% [20], V. Gupta и соавт. – 13% [5]. В нашем исследовании этот показатель составил 9.81% (у 38 из 387 больных).

Развитие кровотечения, безусловно, связано с тяжестью заболевания [8–10, 16, 20]. Мы наблюдали более высокое среднее число «меток» органной недостаточности у больных с развившимся кровотечением (на этапе как поступления, так и продолжающегося развития этого процесса в ходе пребывания в стационаре). В других исследованиях также выявлены более высокие показатели тяжести процесса и органной недостаточности, связанные с развитием кровотечения при ТОП-ПЗ. В от-

носительно недавнем исследовании сообщается о 7.7% и 19.2% случаев кровотечений соответственно, по привязке к шкале APACHE II [20]. В нашей работе аналогичные показатели составили 9.3% и 14.8% соответственно.

В работе E. Labarca и соавт. [16] отмечена важность возраста и этиологии, прежде всего желчнокаменной болезни, как факторов риска при многомерном анализе. В другом достаточно крупном исследовании показано, что сепсис, развивающийся у больных до выполнения им оперативного вмешательства при ТОП-ПЗ, является фактором риска при многофакторном анализе [10]. X. Shen и соавт. [21] наблюдали более высокую частоту кровотечений при наличии панкреонекроза. При наличии инфицированного некроза частота кровотечений составляет 29.5% [7]. По данным многофакторного анализа [5], факторами риска, связанными с возникно-

Оценка пациентов с внутрипросветным и парапанкреатическим (внутрибрюшным) кровотечениями

Параметр оценки	Внутрипросветное кровотечение, n = 21	Внутрибрюшное кровотечение, n = 23	p
Возраст	53.3 ± 15.2 50 (45; 63)	49.9 ± 13.2 50 (45; 60)	0.4414
Пол	18 : 3	13 : 10	0.0283
– мужчины	18 (85.7)	13 (56.5)	0.0283
– женщины	3 (14.3)	10 (43.5)	
Промежуток между приступом и кровотечением, дни*	3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.764
APACHE II*	14.9 ± 5.7 14 (11; 20)	14.4 ± 4.72 14 (11; 18)	0.728
CTSI	2.9 ± 0.9 3.0 (2; 4)	3.1 ± 0.9 3.0 (2; 4)	0.537
Среднее число органов с несостоятельностью**	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.2	0.686
Тромбоз системы воротной вены, абс. (%)	5 (23.8)	5 (21.7)	0.871
Инфицированный панкреонекроз (собственно поджелудочная железа), абс. (%)	15 (71.4)	23 (100)	0.1317
Сепсис, абс. (%)	14 (66.7)	15 (65.2)	0.9197
Необходимость операции, абс. (%)	15 (71.4)	23 (100)	0.1317
Летальность, абс. (%)	14 (66.67)	15 (65.2)	0.9197
Длительность пребывания в стационаре, абс. (%)*	21.0 ± 34.8 21 (14; 60)	47.6 ± 33.2 39 (18; 75)	0.356
Пребывание в ICU, абс. (%)*	16.8 ± 15.8 11 (8; 23)	19.0 ± 19.7 11.5 (7; 28)	0.707

Примечание. APACHE APACHE – (acute physiology and chronic health evaluation) – система классификации тяжести заболевания;

CTSI – индекс тяжести при КТ; ICU (intensive care unit) – палата интенсивной терапии / реанимация.

* Непосредственно с момента приступа панкреатита; ** при поступлении.

Сравнение «большого» и «малого» кровотечений

Показатель	«Большое» кровотечение, n = 31	«Малое» кровотечение, n = 7	p
Возраст, лет	51.9 ± 12.2 50 (37; 68)	53.3 ± 19.2 50 (28; 71)	0.793
Пол (мужской : женский), абс. (%)	22 (71.0) : 9 (29.0)	3 (42.9) : 4 (57.1)	0.1568
Время между приступом ТОП-ПЗ и развитием кровотечения, дни*	26 ± 4.6	10 ± 2.9	0.016
APACHE II*	14.7 ± 4.8 15 (11; 18)	15.6 ± 6.5 13 (10.5; 21)	0.244
CTSI	3.2 ± 0.98 3 (1; 4)	3.1 ± 0.6 3 (2; 3)	0.315
Среднее число органов, находящихся в состоянии органной недостаточности**	2.9 ± 0.2	3	0.627
Тромбоз системы воротной вены, абс. (%)	8 (25.81)	0 (7.7)	0.5845
Инфицированный панкреонекроз (собственно поджелудочная железа), абс. (%)	24 (77.42)	3 (42.86)	0.0686
Сепсис, абс. (%)	21 (67.41)	3 (42.86)	0.2177
Необходимость операции, абс. (%)	22 (70.97)	3 (42.86)	0.1568
Летальность, абс. (%)	22 (70.97)	2 (28.57)	0.0357
Длительность пребывания в стационаре, дни*	48.3 ± 31.2 39 (21; 69)	29.4 ± 32.9.2 17 (11; 32)	0.009
Пребывание в ICU, дни*	20.1 ± 18.8 13 (8; 31)	11.3 ± 7.5 11 (7; 16)	< 0.001

Примечание. APACHE APACHE – (acute physiology and chronic health evaluation) – система классификации тяжести заболевания;

CTSI – индекс тяжести при КТ; ICU (intensive care unit) – палата интенсивной терапии / реанимация.

* Первичный приступ панкреатита; ** на момент поступления.

вением кровотечения, были инфицированный некроз и наличие сепсиса. Полученные нами результаты по данным критериям выглядят еще более драматичными. При наличии инфицированного панкреонекроза веро-

ятность кровотечения возрастает до 82.4% (в сравнении с 28.4%). А присоединение к бактериальному компоненту грибковой флоры еще более увеличивает вероятность развития этого осложнения (с 10.32 до 42.11%).

Таблица 4

Сравнение нового («свежего») и послеоперационных кровотечений

Показатель	Новое («свежее») кровотечение, n = 34	Послеоперационное кровотечение, n = 4	p
Возраст, лет	52.09	52.75	0.745
Пол (мужской : женский)	24 : 10	2 : 2	0.849
– мужчины, абс. (%)	24 (70.6)	2 (50)	0.849
– женщины, абс. (%)	10 (29.4)	2 (50)	
Время между приступом ТОП-ПЗ и развитием кровотечения, дни*	19 ± 6.2	45 ± 11.7	< 0.001
APACHE II	15.1 ± 1.6	12.9 ± 1.1	0.728
CTSI	4.0 ± 0.9	3.1 ± 0.4	0.008
Среднее число органов, находящихся в состоянии органной недостаточности**	3.2 ± 0.4	3	0.637
Тромбоз системы воротной вены, абс. (%)	6 (17.65)	1 (25)	0.847
Инфицированный панкреонекроз, абс. (%)	26 (76.47)	3 (75)	0.8077
Сепсис, абс. (%)	23 (67.65)	1 (25)	0.5796
Летальность, абс. (%)	23 (67.65)	2 (50)	0.5796
Длительность пребывания в стационаре, дни*	38.3 ± 9.5	57.4 ± 8.2	0.131
Пребывание в ICU, дни*	17.22 ± 3.8	10.1 ± 3.5	0.415

Примечание. APACHE APACHE – (*acute physiology and chronic health evaluation*) – система классификации тяжести заболевания;

CTSI – индекс тяжести при КТ; ICU (*intensive care unit*) – палата интенсивной терапии / реанимация.

*Первичный приступ панкреатита, **на момент поступления.

Частота венозных тромбозов системы воротной вены в настоящей работе составила 2.32%, и это не было самостоятельным фактором прогноза риска кровотечений. По данным литературы, частота данного показателя колеблется в диапазоне 2–23% [7, 15, 22].

Частота развития ЖКК была выше среди больных, имеющих задержку с поступлением в медицинское учреждение экспертного класса или при переводе из стационаров, не специализирующихся на лечении подобных больных. Важность этого фактора отмечена и другими авторами [9]. Этим же объясняются разные данные по общей летальности при ТОП-ПЗ в российской литературе (специализированные высокотехнологичные стационары (около 24%) в сравнении с отделениями общехирургического профиля (до 80%)) [4].

Кровотечение обычно является поздним осложнением в ходе развития и динамики ТОП-ПЗ [7]. Выполнено исследование, показавшее плохой общий исход у больных, поступивших спустя неделю от начала заболевания в специализированное учреждение [2]. Ведение этих больных затруднено из-за наличия перипанкреатического воспалительного процесса, продолжающегося сепсиса, плохого общего статуса вследствие длительности заболевания и невозможности точно локализовать источник кровотечения. Выявление псевдоаневризм при ангиографии считается прогностически благоприятной ситуацией, поскольку это позволяет успешно провести эмболизацию [14, 23]. Однако даже при выполнении КТ-ангиографии и «прямой» ангиографии в данном исследовании в остром периоде не выявлено ни одного наблюдения. Вероятно, в ходе последующего лечения этих пациентов следует более тщательно обращать внимание на данный фактор. По данным литературы, наиболее частым местом локализации псевдоаневризмы является селезеночная артерия [7–11, 21, 24–26]. По результатам исследования [5], псевдоаневризма является причиной кровотечения в одной трети случаев. В ряде других работ авторы со-

общают о частоте кровотечения из-за наличия псевдоаневризмы в 10% [15] и 18% [9] случаев. В исследовании [11] сообщается, что псевдоаневризмы являются причиной острого кровотечения в 60% случаев.

Эффективность лечения нелокализованного кровотечения еще предстоит дополнительно выяснить в дальнейших исследованиях. В недавнем обзоре от 2017 г. отмечено, что в 20% случаев имеются капиллярные и венозные кровотечения [6, 7]. В исследовании V. Gupta и соавт. кровотечение не удалось точно локализовать у 30% больных [5]. Причиной этого обычно является медленное диффузное венозное или капиллярное кровотечение, которое трудно точно диагностировать и локализовать. Больные с «большим» нелокализованным кровотечением имеют очень ограниченные хирургические возможности и высокую летальность [5, 23]. В нашем исследовании мы постарались учесть эти данные и на их основании разработали метод лечения венозных и паренхиматозных кровотечений с использованием ангиоэмболизации в сочетании с введением системных факторов свертывания [26].

Заключение

В данном исследовании предложен алгоритм, основанный на характере, месте, времени, частоте, источнике и тяжести кровотечения. При использовании этого алгоритма становятся понятными действия для планирования лечения у тяжелой группы больных с ТОП-ПЗ. Прделанная авторами данного исследования работа позволяет выявить слабые места в лечении грозного осложнения (ЖКК при ТОП-ПЗ) и определить дальнейшие направления по пути эффективности его лечения.

Литература

1. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. – 2013. – No 13. (4 Suppl 2). – P. e1–e15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063.

2. Mallick B. et al. Impact of timing of presentation of acute pancreatitis to a tertiary care centre on the outcome // *Pancreatology*. – 2019. – No 19. – P. 143–148. DOI: 10.1016/j.pan.2018.10.005.
3. Manrai M. et al. Outcome of acute pancreatic and peripancreatic collections occurring in patients with acute pancreatitis // *Ann. Surg.* – 2018. – No 267. – P. 357–363. DOI: 10.1097/sla.0000000000002854.
4. Топузов Э.Э. и др. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности чрескожного дренирования // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – № 8. – С. 91–94. [Topuzov E.E. et al. Surgical treatment of acute pancreatitis: possibilities of percutaneous therapy // *Pirogov Russian Journal of Surgery*. – 2017. – No 8. – P. 91–94. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia2017891-94.
5. Gupta V. et al. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis // *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2020. – V. 24. – No 3. – P. 292–300. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.3.292.
6. Andersson E. et al. Major haemorrhagic complications of acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2010. – No 97. – P. 1379–1384. DOI: 10.1002/bjs.7113.
7. Evans R.P. et al. Pancreatitis: Preventing catastrophic haemorrhage // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – No 23. – P. 5460–5468. DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5460.
8. Flati G. Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention, and treatment // *Pancreas*. – 2003. – No 26. – P. 8–14. DOI: 10.1097/00006676-200301000-00002.
9. Sharma P.K. et al. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? // *Pancreas*. – 2008. – No 36. – P. 141–145. DOI: 10.1097/mpa.0b013e318158466e.
10. Wei AL. et al. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – No 22. – P. 2828–2836. DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2828.
11. Ammori B.J. et al. Haemorrhagic complications of pancreatitis: presentation, diagnosis and management // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1998. – V. 80. – P. 316–325.
12. Bergert H. et al. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis // *Surgery*. – 2005. – V. 137. – P. 323–328. DOI: 10.1016/j.surg.2004.10.009.
13. Mendelson R.M. Vascular complications of pancreatitis // *ANZ J. Surg.* – 2005. – No 75. – P. 1073–1079. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03607.x.
14. Репин И.Г. и др. Ложная аневризма селезеночной артерии как причина желудочно-кишечного кровотечения // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – № 5. – С. 87–90. [Repin I.G. et al. Acute bleeding from upper gastrointestinal tract due to splenic artery pseudoaneurysm in a cavity of pancreatic pseudocyst // *Pirogov Russian Journal of Surgery*. – 2017. – No 5. – P. 87–90. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia2017587-90.
15. Balthazar E.J. et al. Hemorrhagic complications of pancreatitis: radiologic evaluation with emphasis on CT imaging // *Pancreatology*. – 2001. – No 1. – P. 306–313. DOI: 10.1159/000055829.
16. Labarca E. Early predictors of abdominal hemorrhage among critically ill patients with pancreatitis: a prospective cohort study // *Pancreas*. – 2018. – No 47. – P. 1027–1032. DOI: 10.1097/mpa.0000000000001135.
17. Banks P.A. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut*. – 2013. – No 62. – P. 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
18. Брехов Е.И. и др. Применение лазера при комбинированных операциях у больных раком желудка // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 1987. – № 7. – С. 70–74. [Brekhov E.I. et al. The use of laser in combined operations in patients with gastric cancer // *Pirogov Russian Journal of Surgery*. – 1987. – No 7. – P. 70–74. In Russian].
19. Брехов Е.И. и др. Динамическая оментопанкреатостомия в лечении острого деструктивного панкреатита // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 1991. – № 2. – С. 127–133. [Brekhov E.I. et al. Dynamic omentopancreatostomy in the treatment of acute destructive pancreatitis // *Pirogov Russian Journal of Surgery*. – 1991. – No 2. – P. 127–133. In Russian].
20. Tang M.Y. et al. MR imaging of hemorrhage associated with acute pancreatitis // *Pancreatology*. – 2018. – No 18. – P. 363–369. DOI: 10.1016/j.pan.2018.03.004.
21. Shen X. et al. Risk factors and outcome for massive intra-abdominal bleeding among patients with infected necrotizing pancreatitis // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – No 94. – P. e1172. DOI: 10.1097/md.0000000000001172.
22. Law N.M. et al. Emergency complications of acute and chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2003. – No 32. – P. 1169–1194. DOI: 10.1016/s0889-8553(03)00089-x.
23. Gupta V. et al. Treatment strategies for bleeding from gastroduodenal artery pseudoaneurysms complicating the course of chronic pancreatitis—a case series of 10 patients // *Indian J. Gastroenterol.* – 2018. – No 37. – P. 457–463. DOI: 10.1007/s12664-018-0897-y.
24. Balthazar E.J. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation // *Radiol. Clin. North Am.* – 2002. – No 40. – P. 1211–1227. DOI: 10.1016/s0033-8389(02)00043-x.
25. Udd M. et al. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis // *World J. Surg.* – 2007. – No 31. – P. 504–510. DOI: 10.1007/s00268-006-0209-z.
26. Северцев А.Н. и др. Первый опыт использования эмболизации и системного введения факторов свертывания в комплексном лечении рецидивного аррозивного кровотечения при панкреонекрозе // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2024. – № 1. – С. 133–136. [Severtsev A.N. et al. The first experience of using embolization and systemic administration of coagulation factors in the complex treatment of recurrent erosive bleeding in pancreatic necrosis // *Kremlin Medicine Journal*. – 2024. – No 1. – P. 133–136. In Russian].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗАХ ХОАН И РЕАБИЛИТАЦИЯ С ТРАХЕОСТОМОЙ ПОСЛЕ ХОАНОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Д.А. Морозов¹, А.И. Асманов¹, М.М. Полуни^{1,2}, О.А. Бреева^{1*}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

SURGICAL MANAGEMENT OF CHOANAL RESTENOSIS AND REHABILITATION OF CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE AFTER TRACHEOSTOMY AND CHOANOPLASTY

D.A. Morozov¹, A.I. Asmanov¹, M.M. Polunin^{1,2}, O.A. Breeva^{1*}

¹ Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics and Children Surgery of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

*E-mail: breevaluka77@mail.ru

Аннотация

Среди врожденных пороков развития лица и черепа у детей наиболее часто проводят оперативное лечение по поводу врожденной атрезии хоан (ВАХ). Несмотря на успехи в оптимизации хирургии ВАХ, некоторые авторы отмечают значительное количество неудовлетворительных функциональных результатов, связанных с рубцово-спаечным процессом. **Цель исследования** – оценка результатов эндоскопической реконструкции хоаны с использованием васкуляризованного слизистого лоскута с применением фибринового клея у детей грудного возраста.

Материалы и методы. В исследование был включен 21 ребенок в возрасте от 23 дней до одного года с двусторонней атрезией хоан. Всем детям в первые дни жизни была выполнена хоанотомия с применением традиционной техники с установкой стента, из них девяти детям до хоанотомии при рождении по показаниям была выполнена трахеотомия. Всем детям была проведена разработанная нами эндоскопическая эндоназальная реконструкция хоан с формированием задних септальных лоскутов без применения стентов и тампонады и с фиксацией фибриновым клеем. Пациенты были разделены на две группы: первая – без трахеостомы с рецидивом после первичной хоанотомии – 12 (57.2%) детей; вторая – с трахеостомой с рецидивом после первичной хоанотомии – 9 (42.8%) детей. **Результаты.** В первой группе дети начинали самостоятельно дышать носом уже в палате интенсивной терапии сразу же после окончания операции и им не требовалась искусственная вентиляция легких, также все они были переведены на самостоятельное питание в течение 10–14 дней. Детям второй группы после восстановления просвета хоаны для перехода на самостоятельное носовое дыхание потребовался реабилитационный период для адаптации дыхания без трахеостомической трубки, на естественное питание удалось перевести шесть детей (66.6%). По результатам контрольных эндоскопических исследований полости носа, проведенных через три и шесть месяцев, в обеих группах отмечена полная эпителизация раневых поверхностей в области неохоаны, явлений рестенозирования не выявлено ни в одном случае. **Заключение.** Предложенный нами эндоскопический доступ с использованием васкуляризованного слизистого лоскута без стентирования с применением фибринового клея представляется методом выбора при реконструктивной хоанопластике, имеет максимально низкие риски рецидивирования и более короткий послеоперационный период.

Ключевые слова: хоанопластика, атрезия хоан, рубцовый стеноз, дети.

Abstract

Among congenital malformations of face and skull in children, congenital choanal atresia is most often treated surgically. Despite of the achievements in surgical treatment of choanal atresia, some authors pay attention to a large number of unsatisfactory functional results associated with scarring and postoperative stenosing. **Purpose.** To evaluate outcomes after endoscopic choanal atresia repair with a vascularized mucosal flap using fibrin glue without stents in infants. **Materials and methods.** 21 patients, aged 23 days – 1 year, with bilateral choanal atresia, had choanoplasty by the traditional technique with stents. Nine children were made tracheostomy before choanoplasty at birth due to indications. All children had endoscopic endonasal choanal reconstruction by the technique developed by the authors, when a posterior septal flaps secured with fibrin glue without stents or tamponage is used. All patients were divided into two groups: Group 1 – 12 children without tracheostomy after primary choanoplasty (57.2%); Group 2 – 9 children with tracheostomy after primary choanoplasty (42.8%). **Results.** In Group 1, children resumed independent nasal breathing already in ICU immediately after the surgery and did not require mechanical ventilation; and all of them started to eat independently within 10–14 days. Patients from Group 2, after choanal atresia repair, required rehabilitation for transition to the independent nasal breathing so as to adapt to breathing without a tracheostomy tube; 6 children (66.6%) started natural feeding. Endoscopic examination of the nasal cavity in 3 and 6 months in both groups showed complete epithelization of wound surface in the neochoana site. No restenoses were revealed. **Conclusion.** The endoscopic approach, developed by the authors, including a vascularized mucosal flap without stenting and with fibrin glue, seems to be a method of choice for reconstructive choanoplasty, for it has the lowest possible risk of recurrence and shorter postoperative period, as well as much better quality of life.

Keywords: choanal atresia repair, choanal atresia, restenosis, children.

Ссылка для цитирования: Морозов Д.А., Асманов А.И., Полуни М.М., Бреева О.А. Хирургическая тактика при рубцовых стенозах хоан и реабилитация с трахеостомой после хоанопластики у детей первого года жизни. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 39–42.

Введение

Среди врожденных пороков развития лица и черепа у детей наиболее часто проводят оперативное лечение по поводу врожденной атрезии хоан (ВАХ), которая характеризуется полным или частичным заращением, а точнее недоразвитием, задних отделов полости носа и при которой нет сообщения полости носа с носоглоткой. Клиническая картина ВАХ варьирует от острой жизнеугрожающей обструкции верхних дыхательных путей при полной двусторонней атрезии у новорожденного до хронического риносинусита с характерным муцинозным отделяемым на стороне поражения. Отсутствие носового дыхания у ребенка приводит к задержке развития, гипотрофии и истощению ребенка, особенно у детей раннего возраста, так как носовое дыхание у маленьких детей является преобладающим. Важно отметить, что отсутствие носового дыхания у детей до года приводит к трудностям во время кормления (отказ от груди, быстрая утомляемость во время кормления, увеличение времени кормления, уменьшение объема съедаемой пищи) ввиду возникающей гипоксии во время сосания [1]. В связи с этим особенно важно обеспечить полноценное носовое дыхание у детей первого года жизни, для чего необходим специализированный хирургический подход у детей с ВАХ. Несмотря на успехи в оптимизации хирургических методов лечения ВАХ, отдельные авторы отмечают большое количество неудовлетворительных функциональных результатов после хоанотомии, что связано с выраженным рубцово-спаечным процессом. Так, риск рестеноза у данной группы пациентов достигает, по данным литературы, от 16–23.8 до 25–54.7% у новорожденных [2]. Факторы риска рестеноза включают возраст, вес, анатомические особенности; риск повышается при двусторонней атрезии [3], недостаточной проходимости носа (искривление носовой перегородки, гипертрофический ринит, стеноз грушевидного отверстия и др.) и чрезмерном росте грануляционной ткани на обнаженной кости [4]. Одна из ведущих проблем рестенозирования при стандартной хирургической технике – длительное нахождение инородного тела (стента) в полости носа, что приводит к образованию грануляционной ткани и хронического воспаления в полости носа и сформированной неохоаны. Традиционная методика, используемая в настоящее время, заключается в резекции излишней слизистой оболочки, костных и рубцовых структур, после чего для предотвращения рестенозирования хоаны в раневой канал устанавливают стент (протектор или трубку, которые препятствуют контакту раневых поверхностей, таким образом предотвращая рубцевание) [5]. Такой подход позволяет в ряде случаев получить небольшой просвет и улучшить носовое дыхание. Однако длительное ношение трубки в полости носа (иногда более шести месяцев) значительно снижает качество жизни детей, включая болевой синдром и трудности при санации трубки. Нередко после удаления трубки-стента хоана вновь срастается, минимальный просвет хоаны не дает возможности для адекватной вентиляции, ввиду нарушенной аэродинамики нарушается пассаж слизи и требуется повторное хирургическое вмешательство [6]. Некоторые авторы предлагают использовать стенты из различных материалов: силиконовые, биоабсорбируемый полилактид-ко-гликолид [7], покрытые стероидными препаратами; другие предлагают использовать стенты определенной формы [8]; третьи сочетают применение различных видов стента: биоабсорбируемых полимерных с определенной формой стента (цилиндрическая сетчатая форма, содержащая пружинный механизм, позволяющий ему соответствовать форме полости, в которую он помещается) [8]. Несмотря на все предложенные вариации стентов, так или

иначе инородное тело в полости носа существенно нарушает качество жизни ребенка, а также остается открытым вопрос фиксации стентов, поскольку при спонтанном смещении стента может возникнуть рестеноз хоаны, а при obturации дыхательных путей – асфиксия. Некоторые авторы рекомендуют использовать в интра- и послеоперационном периоде орошение полости носа местными стероидными (мометазона фураат) [9] или противовоспалительными препаратами (митомидин-С, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) [10], но до конца решить проблему рестенозирования пока не удалось.

Авторами данного исследования впервые в России разработан метод эндоскопической реконструкции стенозированной хоаны после ранее проведенной хоанотомии. Суть оперативного доступа заключается в следующем: под контролем эндоскопа 0° после предварительной анемизации и гидропрепаровки в задних отделах носа, отступая 0.5 см от стенозированной мембраны, выполняется полупроницающий разрез слизистой и мукоперихондрия с переходом на дно полости носа с двух сторон, распатором по Cottle слизистая отсепааровывается и мобилизуется горизонтальным разрезом. Далее при помощи прокусывающих прямых щипцов, обратного выкусывателя либо бора резецируется каудальный фрагмент сошника, излишние фрагменты стенозированной мембраны удаляются при помощи микродебридера. Мобилизованный край правого лоскута подворачивается и укладывается на остаток верхней порции сошника, нижний лоскут укладывается на дно полости носа на границе твердого и мягкого неба, а далее лоскуты фиксируются фибриновым клеем.

На момент окончания операции сформирована неохоана, полость носа проходима с двух сторон, гемостаз достигается при помощи коагуляции и фибринового клея, тампонада не требуется (рис. 1).

Всем детям проводится повторное эндоскопическое исследование через один, три, шесть месяцев в динамике.

Цель исследования – оценка эффективности эндоскопической реконструкции хоаны после первичной хоанопластики с применением трубок-стентов у детей первого года жизни.

Материалы и методы

За период с 2021 по 2023 г. коллективом авторов в отделении оториноларингологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вель-



Рис. 1. Сформированная неохоана, лоскуты фиксированы фибриновым клеем

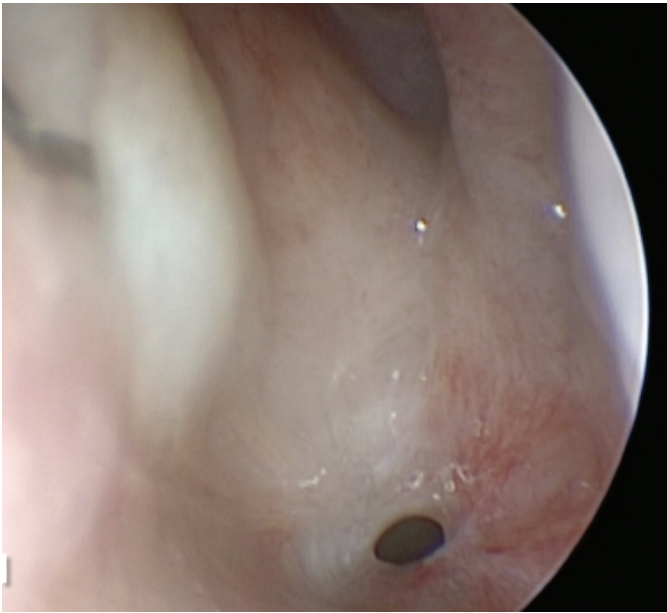


Рис. 2. Нефункциональная хоана после предыдущей хоанопластики

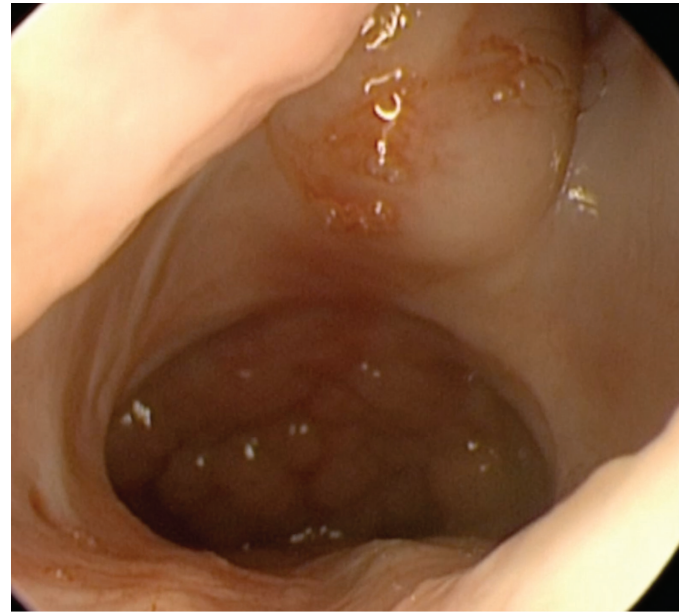


Рис. 3. Сформированная функциональная неохоана

тищева проконсультировано более 40 детей с ВАХ в возрасте до одного года. В исследование включен 21 пациент в возрасте от 23 дней до одного года. Все дети поступили в отделение с неэффективным носовым дыханием (рецидив) (рис. 2), ранее оперированы в других медицинских учреждениях при рождении. Дети были разделены на две группы: первая – дети без трахеостомы, $n = 12$ (57.2%), средний возраст – 7.7 ± 3.6 месяца; вторая – дети с трахеостомой, $n = 9$ (42.8%), средний возраст – 7.1 ± 3.9 месяца.

Распределение детей по полу: девочек 8 (38.1%), мальчиков 13 (61.9%). Всем детям в первые дни жизни по месту жительства была выполнена хоанотомия с применением традиционной техники с установкой стента.

Для реабилитации данной группы пациентов авторами данного исследования разработан и внедрен в клиническую практику инновационный метод реконструкции хоаны с формированием задних септальных лоскутов и фиксации фибриновым клеем.

Перед оперативным вмешательством всем детям проведены рутинные оториноларингологическое и педиатрическое обследования, эндоскопическое исследование полости носа, компьютерная томография (КТ) полости носа и придаточных пазух носа и КТ органов грудной клетки по показаниям, по необходимости дети были консультированы генетиком, неонатологом, неврологом, кардиологом, офтальмологом.

Всем детям проведена эндоскопическая эндоназальная реконструкция хоан с формированием задних септальных лоскутов без применения стентов и тампонады и с фиксацией фибриновым клеем (патент на изобретение: 2789967) [11]. В послеоперационном периоде детям было проведено эндоскопическое исследование полости носа на 3-, 10- и 30-е сутки, в катамнезе все дети также были осмотрены через три и шесть месяцев.

Результаты и обсуждение

Значительное улучшение носового дыхания отмечалось у детей первой группы: сразу после операции дети начинали самостоятельно дышать носом уже в палате интенсивной терапии, применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) не требовалось. На третьи сутки, как правило, наблюдалось некоторое ухудшение носового дыхания, что связано с реактивными явлениями в послеоперационной области, слизисто-сук-

ровичное отделяемое сохранялось пять – семь дней, затем к 10-м суткам носовое дыхание улучшалось, все дети первой группы перешли на самостоятельное питание в течение 10–14 дней. У пациентов второй группы с трахеостомой (девять детей) после восстановления просвета хоаны для перехода на самостоятельное носовое дыхание требовался реабилитационный период для адаптации дыхания без трахеостомической трубки. После начала самостоятельного носового дыхания и сохранения сатурации при закрытой трахеостомической трубке без эпизодов апноэ в течение 14 дней ребенка госпитализировали в стационар для трахеоскопии и при необходимости удаления грануляций в области трахеостомической трубки. Перспективы деканюляции зависят от многих факторов: коморбидный фон, соматическое состояние ребенка, состояние трахеи и зоны вокруг трахеостомической трубки, состояние дыхательных путей, неврологический статус, возраст ребенка [12]. Так, у пяти (55.5%) пациентов второй группы при трахеоскопии были обнаружены грануляции вокруг трахеостомы, которые были удалены, проведена смена трахеостомической трубки на трубку меньшего размера. Далее, через три месяца у одного (11.1%) ребенка обнаружены явления трахеомалации, также была проведена смена трахеостомической трубки на трубку меньшего размера, у трех (33.3%) пациентов не было видимой патологии дыхательных путей, поэтому они были успешно деканюлированы. Все пациенты наблюдались в реанимации, им производили мониторинг уровня кислорода крови. В этой группе пациентов на естественное питание удалось перевести шесть (66.6%) детей.

При эндоскопическом исследовании полости носа через три и шесть месяцев наблюдалась полная эпителизация ранаевых поверхностей в области неохоаны, сформированные лоскуты полностью покрывали костные структуры задних отделов носа и все ранаевые поверхности неохоаны, размер которой составлял более 1 см в диаметре; явлений рестенозирования не выявлено ни в одном случае (рис. 3).

Возможность оценки эффективности хирургии по более объективным показателям (риноманометрия), принятым для детей более старшего возраста, у детей данной возрастной группы не представляется возможной.

Заклучение

Хирургическая коррекция при врожденной двусторонней полной атрезии хоан на сегодня остается сложной проблемой в педиатрии, поскольку для этого необходимо немедленное решение в первые часы после рождения ребенка. Длительное нахождение ребенка на ИВЛ в таких случаях недопустимо, поэтому зачастую принимается решение о наложении трахеостомы с целью разрешения дыхательной недостаточности. Трахеостомия нередко приводит к тяжелым осложнениям у детей, таким как пневмоторакс, кровотечение, спонтанная деканюляция, приводящая в дальнейшем к асфиксии и т.д. Не менее значимы и поздние осложнения, затрудняющие деканюляцию, такие как хондроперихондрит гортани, трахеомалиция, разрастание грануляционной ткани, деформация стенки трахеи на уровне трахеостомы [13]. Процесс деканюляции у детей даже с восстановленным носовым дыханием после эндоскопической хоанопластики сам по себе является крайне сложным и несет много рисков, так как ребенок с первых дней жизни был лишен возможности нормального дыхания и естественного питания (при отсутствии носового дыхания ребенок не может сосать, поэтому переводится на зондовое питание). Это приводит к нарушению мышечного тонуса гортаноглотки, лица и, как результат, формированию нейрогенной дисфункции со стороны центральной нервной системы [14]. В ряде случаев выполнение хоанопластики с применением стентов может служить хорошей альтернативой трахеостомии в первые дни жизни ребенка [15]. По нашим данным, в большинстве случаев после удаления стентов возникает рестенозирование, что в итоге требует реоперации и полноценной реконструкции хоаны. Предложенная методика реконструктивной хоанопластики без применения стентов с фиксацией лоскутов слизистой фибриновым клеем хорошо зарекомендовала себя и может применяться у детей в любом возрасте. Но для проведения этих операций требуются специализированный инструментарий, качественное эндоскопическое оборудование и опытные хирургическая и анестезиологическая команды. Не во всех клиниках имеются такие условия в операционной, поэтому первичная хоанопластика с применением стентов имеет место как альтернатива трахеостомии и этап первичной операции. Созданные в результате такой операции хоанотомические отверстия являются хорошим хирургическим ориентиром во время повторной операции. В настоящее время в нашей клинической практике все дети с рецидивом после первичной хоанопластики оперируются без применения стентов, что, на наш взгляд, имеет множество преимуществ и подтверждается многочисленными клиническими случаями с благоприятными исходами.

Предложенный нами эндоскопический доступ с использованием васкуляризованного слизистого лоскута без стентирования и с применением фибринового клея представляется методом выбора при реконструктивной хоанопластике, имеет максимально низкие риски рецидивирования, не вызывает деформации наружного носа и практически не снижает качество жизни ребенка, а послеоперационный период сопоставим с таковым при аденотомии.

Литература

1. Зайцева О. В. Нормализация функции носового дыхания у детей грудного возраста. Новые подходы // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 61–61. [Zajceva O.V. Normalization of nasal breathing function in infants. New approaches // Attending Physician. – 2010. – No 3. – P. 61. In Russian].
2. Ferlito S. et al. Endoscopic endonasal repair of congenital choanal atresia: predictive factors of surgical stability and

- healing outcomes // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – V. 19. – No 15. – P. 9084. DOI: 10.3390/ijerph19159084.
3. Van Schaik C.G.R. et al. Treatment of choanal atresia in a cohort of 29 patients: Determinants for success or failure // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2022. – V. 160. – P. 111. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111240.
4. Bartel R. et al. Performance of endoscopic repair with endonasal flaps for congenital choanal atresia. a systematic review // Acta Otorhinolaryngol. Esp (Engl Ed). 2021. – V. 72. – No 1. – P. 51–56. DOI: 10.1016/j.otorri.2020.01.002.
5. Ledderose G.J. et al. Endoscopic endonasal repair of complete bilateral choanal atresia in neonates // Eur. J. Pediatr. – 2021. – V. 180. – No 7. – P. 2245–2251. DOI: 10.1007/s00431-021-04020-3.
6. Attya H. et al. Choanal atresia surgery: outcomes in 42 patients over 20 years and a review of the literature // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2021. – V. 278. – No 7. – P. 2347–2356. DOI: 10.1007/s00405-020-06506-6.
7. Alsubaie H.M. et al. Choanal atresia repair with stents and flaps: a systematic review article // Allergy Rhinol. (Providence). – 2021. – V. 17. – No 12. – P. 215. DOI: 10.1177/21526567211058052.
8. Wang P.P. et al. Combination of the endoscopic septonasal flap technique and bioabsorbable steroid-eluting stents for repair of congenital choanal atresia in neonates and infants: a retrospective study // J. Otolaryngol. Head Neck. Surg. – 2021. – V. 12. – No 1. – P. 50. DOI: 10.1186/s40463-021-00535-9.
9. Wilcox L.J. et al. Use of steroid-eluting stents after endoscopic repair of choanal atresia: a case series with review // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2020. – V. 129. – No 10. – P. 1003–1010. DOI: 10.1177/0003489420928374.
10. Bajin MD. et al. Endonasal choanal atresia repair; evaluating the surgical results of 58 cases // Turk J. Pediatr. 2021. – V. 63. – No 1. – P. 136–140. DOI: 10.24953/turkjped.2021.01.016.
11. Патент № 2789967 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 17/24, А61F 2/18. Способ клеевой фиксации септальных лоскутов слизистой оболочки в хоане у пациентов при хоанопластике: № 2021133852: заявл. 22.11.2021; опубл. 14.02.2023 / О.А. Бреева и др. [Patent № 2789967 С1 Russian Federation, МПК А61В 17/00, А61В 17/24, А61F 2/18. Method of adhesive fixation of septal mucosal flaps in the choanae of patients undergoing choanoplasty: № 2021133852: decl. 22.11.2021: publ. 14.02.2023 / O.A. Breeva et al. In Russian].
12. Gurbani N. et al. Using polysomnography and airway evaluation to predict successful decannulation in children // Otolaryngol. Head Neck. Surg. – 2015. – V. 153. – No 4. – P. 649–655. DOI: 10.1177/0194599815591531.
13. Lind M. et al. Impact of functional status and medical comorbidities on tracheostomy decannulation in pediatric patients // J. Pediatr. Rehabil. Med. – 2017. – V. 16. – No 10. – P. 89–94. DOI: 10.3233/PRM-170437.
14. Takahashi N. et al. Factors associated with successful decannulation in pediatric tracheostomy patients // Acta Otolaryngol. – 2017. – V. 137. – No 10. – P. 1104–1109. DOI: 10.1080/00016489.2017.1326064.
15. Юнусов А.С. Современные аспекты хирургического лечения врожденной атрезии хоан у детей // Российская оториноларингология. – 2005. – № 3. – С. 31–33. [Yunusov A.S. Modern aspects of surgical treatment of congenital choanal atresia in children // Russian Otorhinolaryngology. – 2005. – No. 3. – P. 31–33. In Russian].

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В.Р. Киракосян¹, В.В. Бояринцев², С.В. Журавлев^{1,2}, Н.В. Закарян¹, А.Г. Давтян¹, В.Н. Ардашев^{1,2},
Е.Б. Молохоев^{1,2}, Е.М. Новиков^{3*}, Ю.Ю. Титарова^{1,2}, А.О. Анцерева¹

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

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

³ «МединЦентр» – филиал ФГУП «Главное производственно-коммерческое управление по обслуживанию дипломатического корпуса при МИД РФ», Москва

CLINICAL AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF TRANSCATHETER IMPLANTATION OF THE AORTIC VALVE. APPLICATION IN EMERGENCY STATES

V.R. Kirakosyan¹, V.V. Boyarintsev², S.V. Zhuravlev^{1,2}, N.V. Zakaryan¹, A.G. Davtyan¹, V.N. Ardashev^{1,2},
E.B. Molokhoyev^{1,2}, E.M. Novikov^{3*}, Yu.Yu. Titarova^{1,2}, A.O. Antserova¹

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

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

³ «MedinCenter», Main Production and Commercial Directorate for Servicing the Diplomatic Corps under the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

Аннотация

Стеноз аортального клапана является наиболее распространенным заболеванием клапанов сердца, при котором требуется хирургическое вмешательство. Данное заболевание характеризуется прогрессирующим утолщением, фиброзом и кальцинозом створок, что приводит к ограничению его подвижности и обструкции. **Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности транскатетерной имплантации аортального клапана при аортальном стенозе. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты 70 операций транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов с критическим аортальным стенозом, выполненных в ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ за период с 2015 по 2022 г. Средний возраст больных составил 74.04 ± 8.84 года. **Результаты.** В послеоперационном периоде отмечалось значительное уменьшение максимального градиента на аортальном клапане с 87.43 ± 27.56 до 20.80 ± 6.34 мм рт. ст., в среднем на 2.7% увеличилась фракция выброса левого желудочка. Наблюдалось снижение систолического давления легочной артерии на 5.7 ± 2.4 мм рт. ст., что способствовало снижению доли больных с легочной гипертензией на 21%. Всего в анализируемом контингенте больных умер один человек (1.4%). Осложнения чаще встречались у пациентов старческого возраста и с длительным анамнезом заболевания. **Заключение.** Транскатетерная имплантация аортального клапана является эффективным и безопасным методом лечения при аортальном стенозе. Отмечается хороший эффект операции при неотложных ситуациях, связанных с декомпенсацией кровообращения. **Ключевые слова:** аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, ТИАК, TAVI, оценка эффективности операции.

Abstract

Aortic valve stenosis is the most common heart valve disease requiring surgery. It is characterized by progressive thickening, fibrosis and calcification of the leaflets what leads to limited mobility and obstruction. **Purpose.** To evaluate the effectiveness and safety of transcatheter aortic valve implantation in aortic stenosis. **Materials and methods.** 70 surgeries on transcatheter aortic valve implantation in patients with critical aortic stenosis were performed at the Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs in 2015–2022. The average age of the patients was 74.04 ± 8.84 years. **Results.** At the postoperative period, a significant decrease in the maximum gradient of the aortic valve from 87.43 ± 27.56 mmHg to 20.80 ± 6.34 mmHg, as well as left ventricular ejection fraction increase by 2.7%, in average, were registered. Decrease of the systolic pressure in the pulmonary artery by 5.7 ± 2.4 mmHg was registered too; it reduced the number of patients with pulmonary hypertension by 21%. In total, one person died in the analyzed cohort of patients (1.4%). Complications were more common in elderly patients and in patients with a long history of the disease. **Conclusion.** Transcatheter aortic valve implantation is an effective and safe technique for treating aortic stenosis. A good effect of this surgery was also seen in emergency situations associated with circulatory decompensation.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, effectiveness, TAVI.

Ссылка для цитирования: Киракосян В.Р., Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Закарян Н.В., Давтян А.Г., Ардашев В.Н., Молохоев Е.Б., Новиков Е.М., Титарова Ю.Ю., Анцерева А.О. Клинико-инструментальная оценка эффективности транскатетерной имплантации аортального клапана. Возможность применения при неотложных состояниях. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 43–46.

Введение

Стеноз аортального клапана является наиболее распространенным заболеванием сердца, требующим хирургического вмешательства. Особенностью данного порока является длительный бессимптомный период. Самая частая причина аортального стеноза (АС) у взрослых – кальцификация створок трехстворчатого клапана вследствие дегенеративно-воспалительных изменений или врожденного двустворчатого клапана [1–4]. Кальциноз распространяется от основания створок к их свободному краю, вызывая ограничение подвижности створок и уменьшение площади отверстия аорты без сращения по комиссурам. Кальцинированный АС – активный патологический процесс, характеризующийся отложением липидов, воспалением и кальцификацией; во многом подобен атеросклерозу [5, 6]. АС ревматической этиологии обусловлен сращением по комиссурам с последующим разрушением и в итоге кальцификацией краев створок, встречается реже и нередко сопровождается поражением митрального клапана. Врожденный порок аортального клапана может являться более частой причиной АС в молодом возрасте. После возникновения декомпенсации АС имеет тяжелое течение – пятилетняя выживаемость у данных больных без операции снижается до 15% [7]. Наиболее тяжелыми осложнениями этого периода являются прогрессирующая левожелудочковая недостаточность, нарушения проводимости и ритма сердца. Безуспешность консервативной терапии связана с сочетанием выраженности стеноза аорты с поражением митрального клапана, высокой легочной гипертензией и склерозированием сосудов малого круга кровообращения [8–10].

Ведущую роль в адаптации при АС имеет состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ), так как сердечный выброс обеспечивается вследствие компенсаторной гипертрофии ЛЖ. При наступлении декомпенсации происходит некроз кардиомиоцитов и формирование миокардиофиброза [10–12]. Клиническими проявлениями ее являются недостаточность кровообращения, левожелудочковая недостаточность кровообращения, сложные нарушения ритма сердца и проводимости, включая фибрилляцию желудочков. При инструментальных исследованиях тяжелого стеноза аортального клапана определяются увеличение максимальной скорости транс-аортального кровотока, увеличение максимального и среднего градиентов давления на аортальном клапане ($V_{\max} > 40$ мм рт. ст., уменьшение площади отверстия клапана < 1 см²).

Со времени первого описания лечения аортального стеноза Möbckeberg в 1904 г. прорывом в лечении данного заболевания стали разработка и внедрение хирургического протезирования аортального клапана в 1950–1960 гг. Классическая кардиохирургическая операция связана с именами выдающихся отечественных и зарубежных хирургов – Б.В. Петровского, Г.М. Соловьева, В.И. Шумакова, М.Л. Семеновского, С.А. Hufnagel, W.P. Harvey [6, 8–10]. Высокая эффективность классической кардиохирургической методики сопровождается повышенным риском осложнений оперативного вмешательства. «Золотым стандартом» по-прежнему остается открытая операция – имплантация протеза (протезирование) аортального клапана в условиях искусственного кровообращения с шовной фиксацией протеза.

Поиски новых хирургических подходов с низким риском осложнений для пациента привели к разработке транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). Такую операцию в качестве экспериментального исследования в 1992 г. впервые выполнил д.м.н., профессор военно-медицинской академии П.В. Ипатов [10]. В 2002 г. А. Крибье (A. Cribier, Франция) выполнил первую эндоваскулярную имплантацию биопротеза в аортальную позицию у человека [11]. В настоящее время в мире накоплен большой опыт ТИАК, результаты нескольких тысяч подобных операций свидетельствовали о лучших показателях периоперационной летальности, меньшем

количестве тяжелых осложнений и, соответственно, сокращении затрат на госпитализацию и дальнейшую реабилитацию пациентов. Последующие исследования позволили рекомендовать внедрение этих методов в клиническую практику [12–15].

В ФГБУ «Клиническая больница № 1 (Вольнская)» Управления делами Президента РФ операции ТИАК выполняются с 2015 г. За это время были получены данные наблюдений за пациентами со стенозом аортального клапана на всех этапах болезни, включая этапы выполнения процедуры ТИАК и послеоперационного течения.

Цель исследования – изучение результатов ТИАК у пациентов с критическим АС, экстренно госпитализированных в стационар, с оценкой внутрисердечной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

За период с 2015 по 2022 г. коллективом авторов проанализированы результаты 70 операций транскатетерной имплантации аортального клапана через бедренную артерию у пациентов с критическим аортальным стенозом, госпитализированных экстренно в ФГБУ «Клиническая больница № 1 (Вольнская)» Управления делами Президента РФ в связи с ухудшением состояния.

Методика ТИАК была стандартной для данного вмешательства. Всем пациентам перед операцией устанавливали временный электрокардиостимулятор. Имплантировали клапан Core Valve под рентгеновским контролем (аппарат Atrium Artis, Siemens) на место аортального клапана, смещение протеза не превышало 5 мм вниз от устья аорты. Первые 24–48 часов после операции пациент находился под мониторингом наблюдением в отделении интенсивной терапии. Выписка из стационара производилась в среднем на седьмой день.

Средний возраст больных – 74.04 ± 8.84 года, мужчин – 54%. Все больные имели тяжелые дегенеративные поражения аортального клапана. У всех пациентов был диагностирован критический стеноз аортального клапана с максимальным градиентом на аортальном клапане, достигающим 87.43 ± 27.56 мм рт. ст. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, абс. (%)

Возраст, лет	74.04 ± 8.84
Мужской пол	38 (54.28)
Индекс массы тела, кг/м ²	28.69 ± 5.42
Euroscore II, балл	3.8 ± 2.9
<i>Клинические симптомы</i>	
Одышка	70 (100)
Стенокардия	59 (84.28)
Синкопе	6 (8.57)
Отеки нижних конечностей	41 (58.57)
<i>Сопутствующие заболевания и осложнения</i>	
Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс по NYHA (1, 2, 3, 4)	2.21 ± 0.57
Гидроторакс	10 (14.28)
Ишемическая болезнь сердца	47 (67.14)
Постинфарктный кардиосклероз	11 (15.71)
Аортокоронарное шунтирование	3 (4.28)
Стентирование коронарных артерий	29 (41.42)
Фибрилляция предсердий	24 (34.28)
Сахарный диабет	17 (24.28)
Ожирение	30 (42.85)
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (5.71)
Хроническая почечная недостаточность	21 (30.00)

Таблица 2

Оценка эхокардиографических показателей в послеоперационном периоде у больных с транскатетерной имплантацией аортального клапана

Показатель	До операции	Через семь дней после операции	Достоверность различия, p
Фракция выброса, %	60.26 ± 8.78	62.97 ± 8.64	0.005
Скорость на аортальном клапане, м/с	4.51 ± 0.83	1.55 ± 0.61	0.001
Диаметр аортального клапана, см	0.81 ± 0.22	2.2 ± 0.14	0.001
Максимальный градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	86.42 ± 27.64	20.23 ± 4.89	0.001
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	52.52 ± 15.70	14.29 ± 1.33	0.001
Систолическое давление легочной артерии, мм рт. ст.	40.89 ± 13.99	33.95 ± 12.73	0.005

Таблица 3

Оценка электрокардиографии в послеоперационном периоде у больных с транскатетерной имплантацией аортального клапана

Показатель	До операции	После операции	Достоверность различия, p
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Синусовый ритм	60 (85.71)	57 (81.42)	0.238
ЧСС, уд/мин	69.42 ± 13.06	68.61 ± 12.41	0.612
Атриовентрикулярная блокада	16 (22.85)	30 (42.85)	0.054
Блокада левой ножки пучка Гиса	11 (15.71)	40 (57.14)	0.004
QRS, мс	106.37 ± 22.92	135.26 ± 32.60	0.001
QTc, мс	439.06 ± 29.41	458.63 ± 53.08	0.003

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; QRS – комплекс QRS на ЭКГ; QTc – скорректированный интервал QT на ЭКГ.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 13.3 (StatSoft Inc, США). Количественные переменные были представлены в виде средних величин (\pm стандартное отклонение), их сравнивали с помощью критерия Стьюдента, качественные признаки имели бинарный код. При анализе полученных данных различия между признаками считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты

У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечалось значительное уменьшение максимального градиента на аортальном клапане до референтных значений остаточного градиента на биопротезе аортального клапана с 87.43 ± 27.56 до 20.80 ± 6.34 мм рт. ст. Следует отметить достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ в среднем на 2.7% ($p < 0.05$) непосредственно после имплантации клапана. Дополнительно отмечалось статистически значимое снижение систолического давления легочной артерии на 5.7 ± 2.4 мм рт. ст., что уменьшило долю больных с тяжелой легочной гипертензией на 22%. Клинический эффект отмечался сразу после операции (табл. 2).

В раннем послеоперационном периоде у пациентов наблюдалось небольшое уменьшение уровня креатинина и возрастания скорости клубочковой фильтрации, что указывает на улучшение функции почек после коррекции аортального порока. Это свидетельствует об успехе операции и достижении клинических целей непосредственно после операции. Небольшое снижение гемоглобина (в среднем на 18.17 г/л) и эритроцитов (на $0.57 \times 10^{12}/л$), а также повышение лейкоцитов (на $1.39 \times 10^9/л$) являются довольно частыми послеоперационными изменениями при различных хирургических вмешательствах и, наиболее вероятно, связаны с использованием рентгеновских контрастов.

По данным электрокардиограммы регистрируется достоверное увеличение количества блокад внутрижелудочкового проведения, преимущественно вследствие блокады левой ножки пучка Гиса. Меньшая степень достоверности наблюдается в увеличении блокад предсердно-желудочкового проведения.

Таблица 4

Осложнения в послеоперационном периоде у больных с транскатетерной имплантацией аортального клапана

Показатель	Количество человек, абс. (%)
Послеоперационные нарушения ритма	40 (57.14)
Установка электрокардиостимулятора	5 (7.14)
Фибрилляция предсердий	16 (22.85)
Атриовентрикулярная блокада	23 (32.85)
Блокада левой ножки пучка Гиса	32 (45.71)
Необходимость переливания крови	7 (10.00)
Острое повреждение почек	7 (10.00)
Летальный исход	1 (1.42)

Достоверное удлинение интервала QT может способствовать развитию послеоперационных аритмий (табл. 3).

Всего в анализируемом контингенте больных умер один (1.42%) человек от фатальной фибрилляции желудочков на фоне отека легких. Самым частым осложнением (57.14%) были различные послеоперационные нарушения ритма. У каждого пятого (22.85%) пациента развивался пароксизм фибрилляции предсердий, прошедший у большинства больных после применения медикаментозной терапии.

Вторыми по встречаемости стали нарушения проводимости сердца, появление блокады левой ножки пучка Гиса (45.71%) и предсердно-желудочковой блокады (32.85%). Пятерым пациентам (7.14%) потребовалась установка постоянного электрокардиостимулятора. Осложнения в послеоперационном периоде представлены в табл. 4.

Отдельно следует отметить семь случаев острого повреждения почек (по критериям KDIGO-2012) и семь случаев кровопотери с необходимостью переливания крови.

Обсуждение

Транскатетерная имплантация аортального клапана – высокоэффективный и безопасный метод лечения критиче-

ского стеноза аортального клапана, в том числе у пациентов высокого операционного риска. Длительность выявленного порока сердца у наблюдаемого контингента составляла более девяти лет. Следует отметить, что компенсация при пороке осуществляется благодаря мобилизации ресурсов миокарда для перемещения крови в другие отделы сердца вследствие повышения мощности миокарда [9, 10]. Перед возникновением декомпенсации происходит адаптация организма, что реализуется гипертрофией ЛЖ, повышением давления в системе малого круга кровообращения, появлением дополнительных потоков крови из-за возникновения митральной регургитации. Хирургическая коррекция порока в большинстве случаев ведет к быстрому восстановлению кардиодинамики [10, 12].

После проведения ТИАК отмечается нормализация следующих показателей: уменьшение среднего и максимального градиентов на аортальном клапане, максимальной скорости кровотока через аортальный клапан, снижение давления в легочной артерии, увеличение фракции выброса ЛЖ [13–15].

Положительная динамика вышеуказанных показателей после имплантации протеза аортального клапана может быть рассмотрена в качестве метода неотложной медицинской помощи, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Транскатетерная имплантация аортального клапана является эффективным и безопасным методом лечения при АС, считается достойной альтернативой классической «открытой» операции. Процедура показана пациентам с тяжелым АС, которым по заключению мультидисциплинарной команды специалистов противопоказана операция на открытом сердце из-за сопутствующей патологии. В связи с хорошим клиническим эффектом вмешательства в случаях декомпенсации кровообращения транскатетерная имплантация аортального клапана может быть рассмотрена в качестве метода неотложной медицинской помощи.

Литература

1. Iung B. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease // *Eur. Heart J.* – 2003. – V. 24. – No 13. – P. 1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
2. Bellhouse B.J. et al. The fluid mechanics of the aortic valve // *J. Fluid Mech.* – 1969. – V. 35. – No 4. – P. 721–735.
3. Rosenhek R. et al. Natural history of very severe aortic stenosis // *Circulation.* – 2010. – V. 121. – No 1. – P. 151–156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
4. Dweck M.R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – V. 60. – No 19. – P. 1854–1863. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.093.
5. Hein S. et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms // *Circulation.* – 2003. – V. 107. – No 7. – P. 984–991. DOI: org/10.1161/01.CIR.0000051865.66123.
6. Monckeberg J.G. Der normale histologische bau und die sklerose aortenklappen // *Virchows archiv fur*

pathologische anatomic und physiology und fur klinische medizin. – 1904. – V. 176. – 1904. – P. 472–514.

7. Rosenhek R. et al. Natural history of very severe aortic stenosis // *Circulation.* – 2010. – V. 121. – No 1. – P. 151–156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
8. Петровский Б.В. и др. Протезирование клапанов сердца. – Москва: Медицина, 1966. – С. 150. [Petrovsky B.V. et al. Heart valve replacement. – Moscow: Medicine, 1966. – P. 150. In Russian].
9. Мурсалимова А.И. и др. Кальцинированный аортальный клапан // *Доктор. Ру.* – 2013. – Т. 2. – № 80. – С. 5–10. [Mursalimova A.I. et al. Calcified aortic valve // *Doctor. RU.* – 2013. – V. 2. – No 80. – P. 5–10. In Russian].
10. Ипатов П.В. и др. Применение оригинальных клапанных устройств на катетере для коррекции недостаточности аортального клапана. Результаты стеновых испытаний // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 1990. – Т. 11. – С. 45–49. [Ipatov P.V. et al. The use of original valve devices on a catheter for the correction of aortic valve insufficiency. Results of bench tests // *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* – 1990. – V. 11. – P. 45–49.
11. Sokolov V.V. et al. Comparative evaluation of aortic valve replacement methods in patients over 70 with aortic stenosis // *Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”.* – 2018. – V. 7. – No 3. – P. 227–233. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-227-233.
12. Lemos P.C.P. et al. A prótese valvar cardíaca definitiva: meio século de procura // *Arq. Bras. Cardiol.* – 1992. – V. 58. – No 1. – P. 15–24.
13. Тарасов Р.С. и др. Транскатетерная реимплантация биопротеза клапана сердца пациенту с критической аортальной недостаточностью спустя 32 года после первичного протезирования // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2018. – Т. 60. – № 2. – С. 160–166. [Tarasov R.S. et al. Transcatheter reimplantation of bioprosthesis of the heart valve to a patient with critical aortal insufficiency later for 32 years after primary prosthetics // *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery).* – 2018. – Т. 60. – No 2. – P. 160–166. In Russian]. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-160-166.
14. Соколов В.В. и др. Сравнительная оценка методов протезирования аортального клапана у больных старше 70 лет с аортальным стенозом // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 227–233. [Sokolov V.V. et al. Comparative assessment of aortic valve replacement methods in patients over 70 years old with aortic stenosis // *Journal named after N.V. Sklifosovsky Emergency medical care.* – 2018. – V. 7. – No 3. – P. 227–233. In Russian]. DOI: 10.23934/2223-9022-20187-3-227-233.
15. Воеводин А.Б. и др. Транскатетерная имплантация протеза «МедЛаб-КТ» по методике «клапан-в-клапан» // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2020. – Т. 26. – № 1. – С. 135–137. [Voevodin A.B. et al. Transcatheter implantation of the MedLab-CT prosthesis using the “valve-to-valve” technique // *Angiology and Vascular Surgery.* – 2020. – Т. 26. – No 1. – P. 135–137. In Russian].

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМИПАРЕЗОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНСУЛЬТА С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Ю. Старкова^{1*}, Е.А. Мельникова¹, Н.Н. Владимирова², А.Н. Чичва², Н.В. Козлова², Н.Ю. Маркина²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

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

ULTRASOUND DIAPHRAGMATIC FUNCTION ASSESSMENT IN HEMIPARETIC PATIENTS AFTER STROKE. PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL STUDY

E.Yu. Starkova^{1*}, E.A. Melnikova¹, N.N. Vladimirova², A.N. Chichva², N.V. Kozlova², N.Yu. Markina²

¹ Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital with Out-patient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: elena.starkova@inbox.ru

Аннотация

Диафрагма является основной дыхательной мышцей, а также обеспечивает поддержание внутрибрюшного давления, баланса и других жизненно важных функций. Односторонний парез диафрагмы в результате инсульта может привести к ряду функциональных расстройств, усложняющих реабилитацию. Своевременная диагностика и соответствующий выбор реабилитационной стратегии могут повысить эффективность всего восстановительного процесса. **Цель исследования** – провести объективную оценку функции диафрагмы у пациентов с гемипарезом в восстановительном периоде инсульта с помощью ультразвукового исследования, а также выявить факторы, способные выступить в роли предикторов дисфункции диафрагмы. **Материалы и методы.** Выполнено обсервационное исследование 43 пациентов с гемипарезом в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта, которым были проведены ультразвуковая оценка основных параметров диафрагмы, обследование по основным реабилитационным шкалам, исследование функции внешнего дыхания, верхней конечности и баланса. **Результаты.** Дисфункция диафрагмы у пациентов с гемипарезом выявлена в 40.9% случаев, несколько чаще (45.5%) – у пациентов с ишемическим типом инсульта, чем с геморрагическим (30%). В 100% случаев дисфункция диафрагмы выявлена при наличии тяжелой и умеренной степени гемипареза. Отмечены существенные взаимосвязи между дисфункцией диафрагмы и показателями баланса, функции верхней конечности, показателями функции внешнего дыхания. **Заключение.** У пациентов с гемипарезом в результате инсульта в течение первого года с момента заболевания в 40.9% случаев может сохраняться дисфункция диафрагмы, которая коррелирует с нарушениями функции внешнего дыхания, верхней конечности и баланса. Данное исследование позволило подтвердить основные и выявить ряд новых предикторов дисфункции диафрагмы.

Ключевые слова: инсульт, гемипарез, дисфункция диафрагмы, ультразвуковое исследование.

Abstract

The diaphragm is the main respiratory muscle; it also helps to maintain intra-abdominal pressure, balance, and other vital functions. Unilateral diaphragmatic paresis due to stroke can cause a number of functional impairments that worsen the recovery process. Timely diagnostics and appropriate rehabilitation strategy may improve the entire rehabilitation process. **Purpose.** To perform an objective ultrasound assessment of diaphragm parameters in patients with hemiparesis after stroke at the recovery stage as well as to identify potential predictors of diaphragm dysfunction. **Materials and methods.** 43 patients with hemiparesis at their early and late recovery periods after stroke were enrolled in the pilot observational study. All patients had ultrasound examination of the diaphragm. They were scored with basic rehabilitation scales. Their respiratory function, upper limb and balance functions were assessed too. **Results.** Diaphragm dysfunction in patients with hemiparesis was detected in 40.9% of cases, slightly more often (45.5%) in patients with ischemic type of stroke than with hemorrhagic one (30%). In 100% of cases, diaphragm dysfunction was revealed in severe and moderate upper limb paresis. A significant correlation was registered between diaphragm dysfunction and parameters of balance, upper limb function, and of external respiration function. **Conclusion.** Diaphragmatic dysfunction may persist in 40.9% of cases during the first year after stroke in hemiparetic patients which correlates with impaired function of external respiration, upper limb and balance. The present work has confirmed basic existing and new predictors of diaphragm dysfunction.

Keywords: stroke, hemiparesis, diaphragm dysfunction, ultrasound examination.

Ссылка для цитирования: Старкова Е.Ю., Мельникова Е.А., Владимирова Н.Н., Чичва А.Н., Козлова Н.В., Маркина Н.Ю. Оценка функции диафрагмы у пациентов с гемипарезом в результате инсульта с помощью ультразвукового сканирования: предварительные результаты клинического исследования. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 47–53.

Введение

В последние годы внимание исследователей обращено к роли диафрагмы в формировании различных функциональных нарушений в результате инсульта. Дисфункция диафрагмы в виде пареза встречается у 51.7% пациентов в остром периоде [1] и в 46.7% – в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [2]. Диафрагма является основной дыхательной мышцей, а также обеспечивает поддержание внутрибрюшного давления, баланса и других жизненно важных функций. Таким образом, дисфункция диафрагмы может негативно влиять на реабилитационный прогноз. Дисфункция диафрагмы при инсульте может быть обусловлена поражением корково-диафрагмальных путей, кортикоспинального и бульбоспинального трактов.

Чаще всего поражение диафрагмы при инсульте носит односторонний характер, что обуславливает его неспецифичную клиническую симптоматику [3], выраженную в виде общей слабости, сонливости [3], снижения толерантности к физической нагрузке [5]. Выявить одностороннее поражение можно при помощи ряда физикальных [6, 7] и инструментальных (визуализационных и измерительных) методов исследования [8, 9]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является одним из наиболее безопасных и доступных методов оценки структуры и функции диафрагмы. УЗИ позволяет проводить обследование пациента в динамике с помощью оценки эффективности проведенных реабилитационных мероприятий.

Разработаны параметры оценки функции диафрагмы в норме, при одностороннем и двустороннем ее поражении, такие как толщина диафрагмы (ТД), индекс утолщения диафрагмы (ИУД), экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании (ЭДС), экскурсия диафрагмы при глубоком дыхании (ЭДВ) (табл. 1).

В 2020 г. J.V. Catalá-Ripoll и соавт. провели клиническое исследование с целью поиска предикторов дисфункции диафрагмы у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. В группе 160 пациентов были выявлены связи дисфункции диафрагмы с локализацией (бассейн средней мозговой артерии), степенью тяжести инсульта (выше шести баллов по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) ($p=0.023$)) и наличием выраженного гемипареза ($p=0.01$) [1].

Цель исследования – провести оценку функции диафрагмы у пациентов с гемипарезом в раннем и позднем восстановительных периодах ишемического и геморрагического инсульта при помощи УЗИ; выявить взаимосвязи между обнаруженной дисфункцией диафрагмы и нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД), моторной функцией верхней конечности и баланса, а также стороной гемипареза, типом инсульта и демографическими показателями.

Материалы и методы

В исследование были включены 43 пациента с гемипарезом в результате инсульта. Демографические характеристики группы представлены в табл. 2.

Таблица 1

Ультразвуковые параметры диафрагмы у здоровых пациентов и при одностороннем ее поражении

Параметр	Значение в норме	Значение при одностороннем поражении диафрагмы	Источник
Индекс утолщения диафрагмы на вдохе	$\geq 20\%$	$\leq 20\%$	[1, 13]
Экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании	18 ± 3 мм у мужчин 16 ± 3 мм у женщин	13 ± 0.54 мм	[2, 14]
Экскурсия диафрагмы при глубоком дыхании	70 ± 11 мм у мужчин 57 ± 10 мм у женщин	31.7 ± 1.52 мм	[2, 15]

Таблица 2

Общие характеристики группы, n=43

Пол	мужской, абс. (%)	28	(65)
	женский, абс. (%)	15	(35)
Возраст на момент инсульта, полных лет, M ± SD		60.1	± 14.0
Срок с момента инсульта, дней, Me [25%; 75%]		150	[84; 174]
Тип инсульта и локализация	Ишемический, абс. (%)	33	(77.7)
	– бассейн левой СМА, абс. (%)	14	(32.5)
	– бассейн правой СМА, абс. (%)	12	(27.9)
	– вертебро-базиллярный бассейн, абс. (%)	7	(16.3)
	Геморрагический, абс. (%)	10	(23.3)
	– левое полушарие, абс. (%)	4	(9.3)
	– правое полушарие, абс. (%)	3	(7.0)
	– САК, абс. (%)	1	(2.3)
Страна гемипареза	– зрительный бугор, внутренняя капсула, абс. (%)	1	(2.3)
	– ствол мозга, абс. (%)	1	(2.3)
	– правая, абс. (%)	22	(51)
	– левая, абс. (%)	21	(49)
Индекс массы тела, Me [25%; 75%]		27.67	[24.8; 30.7]
Артериальная гипертензия, абс. (%)		38	(88.4)
Сахарный диабет, абс. (%)		13	(30.2)
МВЛ менее 70%, абс. (%)		18	(41.9)

Примечание. M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25%; 75% – 25- и 75-процентные квартили; МВЛ – максимальная вентиляция легких; СМА – среднемозговая артерия; САК – субарахноидальное кровоизлияние.

Критерии включения в группу наблюдения: первичное острое нарушение мозгового кровообращения, наступившее не менее чем за один месяц и не более чем за 12 месяцев до госпитализации пациента в реабилитационное отделение; односторонний гемипарез от 0 до 4 баллов по шкале Комитета медицинских исследований (MRC); способность к самостоятельному перемещению в пределах палаты; стабильная гемодинамика; отсутствие выраженных когнитивных нарушений (не менее 20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса).

Критерии невключения в основную группу: травмы диафрагмальных нервов, операции на грудной клетке и брюшной полости в анамнезе; острые инфекционные заболевания; обострение соматических заболеваний; нарушение свертываемости крови; беременность и период лактации.

Всем участникам были проведены УЗИ-оценка толщины и экскурсии диафрагмы, исследование ФВД, а также оценка функции верхней конечности и баланса.

УЗИ диафрагмы было проведено на УЗ-аппарате Philips Epiq 5. Обследование пациентов проводили спустя два часа после приема пищи. Оценка экскурсии диафрагмы проводили в положении пациента лежа на спине при помощи мультисекторного (1–5 МГц) датчика в В- и М-режимах. В качестве акустического окна справа выступала печень, слева – селезенка. Исследования проводили из переднего подреберного доступа между передней подмышечной и срединноключичной линиями. У каждого пациента регистрировали не менее трех дыхательных циклов (при спокойном и глубоком дыхании), фиксировали среднее значение показателей по трем циклам. Для оценки экскурсии диафрагмы проводили измерение расстояния от диафрагмы до датчика при спокойном дыхании и при глубоком дыхании. Полученную разницу показателей расценивали как экскурсию диафрагмы. УЗ-оценка экскурсии диафрагмы на вдохе и выдохе представлена на рис. 1.

Оценку толщины диафрагмы проводили в положении пациента лежа на спине при помощи мультисекторного линейного (6–15 МГц) датчика в В-режиме в зоне аппозиции диафрагмы с двух сторон. Датчик располагали по передней подмышечной линии в восьмом или девятом межреберье справа и слева. Измеряли средний (мышечный) слой диафрагмы, визуализируемый между экзогенными оболочками париетальной плевры и брюшины. После измерений проводили расчет ИУД по формуле:

$$\text{ИУД (\%)} = \frac{(\text{толщина в конце вдоха} - \text{толщина в конце выдоха})}{\text{толщина в конце выдоха}} \times 100\%$$

У каждого пациента регистрировали показатели толщины диафрагмы в конце вдоха и в конце выдоха на протяжении не менее трех дыхательных циклов, фиксируя среднее значение показателей по трем циклам. УЗ-оценка толщины диафрагмы в разные дыхательные фазы представлена на рис. 2.

Спирометрию всем пациентам проводили по стандартной методике на аппарате для исследования ФВД MasterScreen (Jaeger, Германия). Для исследования определяли следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха

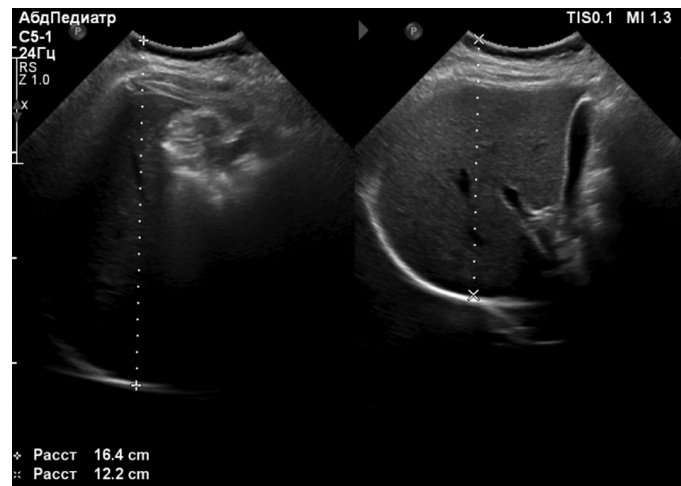


Рис. 1. УЗ-оценка экскурсии диафрагмы на вдохе (левый экран) и на выдохе (правый экран), В-режим (разница показателей – 4.2 см)

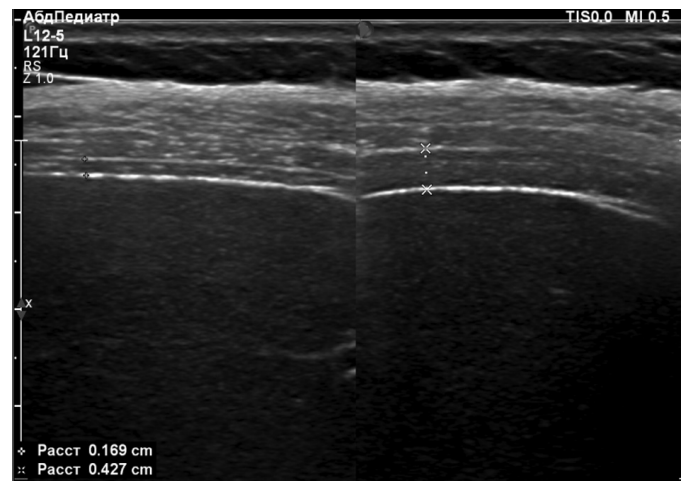


Рис. 2. Оценка толщины диафрагмы при УЗИ по передней подмышечной линии (акустическое окно – печень) на выдохе (левый экран) и на вдохе (правый экран), В-режим

за первую секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ (индекс Тиффно), максимальная вентиляция легких (МВЛ) – максимальный объем воздуха, который пациент может провентилировать за одну минуту, измеренные в процентах от должных величин.

Протокол исследования был утвержден независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (выписка из протокола заседания № 6 от 12 мая 2023 г.).

Для анализа результатов исследования использовали программу SPSS Statistics 27 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартное отклонение (SD) либо медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-м и 75-м процентилями), для категориальных переменных рассчитывали частоты. Для оценки выборки на нормальность распределения использовали критерий нормальности распределения Шапиро – Уилка. Различия между показателями на стороне гемипареза и противоположной (здоровой) стороне оценивали с помощью t-критерия для парных выборок. Для непарных выборок использовали непар-

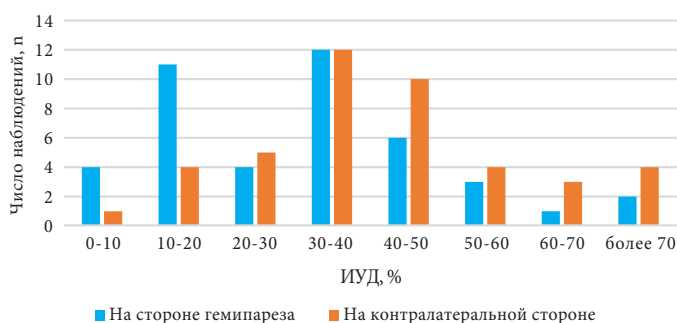


Рис. 3. Индекс утолщения диафрагмы (по данным УЗИ, n = 43), %

раметрические тесты (тест Краскела – Уоллиса), когда значения не соответствовали нормальному распределению либо когда в подгруппах сравнения количество наблюдений было менее 30. Категориальные переменные анализировали с помощью критерия хи-квадрат либо точного критерия Фишера (FET). Корреляции проверяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для параметров, подчиняющихся нормальному распределению, дополнительно рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Значимость была установлена на уровне 0.05. Значение $p < 0.05$ считали значимым.

Результаты

Все 43 пациента, изначально включенные в исследование, успешно его завершили. Демографические данные и сведения о фоновых заболеваниях пациентов исследуемой группы были сопоставимы с таковыми в исследованиях J.V. Catalá-Ripoll и соавт. [1] и X. Liu и соавт. [2]. Основное отличие нашей группы пациентов состояло в сроке с момента инсульта до измерения показателей диафрагмы: в нашем случае в наблюдение были включены пациенты, находящиеся в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта, в отличие от исследований, проведенных в более ранние сроки (острый или ранний восстановительный периоды). Кроме того, мы включили в исследуемую группу пациентов с геморрагическим типом инсульта, а не только с ишемическим, как в предыдущих работах.

Основным критерием оценки функции диафрагмы был выбран ИУД как наиболее точный критерий по результатам предыдущих исследований [1, 10]. Данные измерения ИУД на стороне гемипареза и контралатеральной гемипарезу стороне приведены на диаграмме (рис. 3).

При сравнении показателя ИУД на стороне гемипареза и на контралатеральной стороне было выявлено значимое различие в показателях ($p < 0.05$). Также значимое различие было выявлено при оценке ЭДВ на стороне гемипареза и на контралатеральной стороне ($p < 0.05$). При сравнении других параметров диафрагмы: толщины в конце выдоха (ТД выд), толщины в конце вдоха (ТДвд), ЭДС статистически значимой разницы в показателях на стороне гемипареза и контралатеральной стороне не выявлено ($p > 0.05$). Результаты представлены на сводной диаграмме (рис. 4).

При значении ИУД от 0 до 20.0% включительно констатирована дисфункция диафрагмы согласно пара-

метрам, выведенным предыдущими исследователями [1, 10]. Дисфункция диафрагмы, по данным ИУД, была констатирована нами у 18 (40.9%) человек. При этом изолированное нарушение функции диафрагмы на стороне гемипареза выявлено в 13 (72%) случаях, изолированное нарушение на контралатеральной стороне – в трех (17%) случаях, двустороннее поражение диафрагмы зафиксировано в двух (11%) случаях.

Стоит отметить, что во всех трех случаях выявления изолированной дисфункции на здоровой стороне (17%) поражена была левая половина диафрагмы при правостороннем гемипарезе. Изолированное снижение ИУД на стороне гемипареза также чаще наблюдалось слева (38%) по сравнению с общим показателем в двух группах (30%) и показателем справа (23%), по сумме всех случаев выявления дисфункции диафрагмы также выявлено значимое различие: левая сторона страдала чаще правой (хи-квадрат = 3.939, $p < 0.05$).

При расчете отношения шансов мы обнаружили, что вероятность возникновения дисфункции диафрагмы слева в 3.5 раза выше, чем справа.

Взаимосвязь между УЗ-параметрами диафрагмы и другими показателями

Корреляционный анализ был проведен для таких параметров, как срок инсульта, возраст на момент инсульта, ИМТ, оценки по шкалам: FIM, Берг и Фулл-Мейера, показателям ФВД: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно, МВЛ, УЗ-показателям диафрагмы на стороне гемипареза и контралатеральной стороне: ТД выд, ТДвд, УД, ИУД, ЭДС, ЭДВ.

Значимая положительная корреляция была выявлена между ИУД на стороне гемипареза и такими показателями ФВД, как МВЛ ($r = 0.450$, $p = 0.002$) и индекс Тиффно ($r = 0.400$, $p = 0.008$). Причем индекс Тиффно также прямо коррелирует с толщиной диафрагмы ($r = 0.315$, $p = 0.004$) и абсолютным ее утолщением ($r = 0.400$, $p = 0.008$). Также были выявлены умеренные корреляции между самими УЗ-показателями диафрагмы, такими как экскурсия диафрагмы на стороне гемипареза с ТД выд ($r = 0.317$, $p = 0.038$) и УД ($r = 0.326$, $p = 0.033$) на стороне гемипареза.

Для части показателей, подчиняющихся нормальному распределению, дополнительно был вычислен коэффициент Пирсона. Экскурсия диафрагмы на выдохе на контралатеральной гемипарезу стороне продемонстрировала значительную положительную корреляцию с такими показателями ФВД, как ЖЕЛ ($r = 0.401$, $p = 0.008$) и ОФВ₁ ($r = 0.447$, $p = 0.003$). Также была обнаружена корреляция умеренной силы с функцией равновесия и баланса, оцененной по шкале Берг ($r = 0.330$, $p = 0.035$).

При проведении линейного регрессионного анализа были подтверждены достоверные ($p < 0.05$) положительные взаимосвязи между ИУД и такими показателями ФВД, как индекс Тиффно и МВЛ. Данные представлены на сводных диаграммах рассеяния (рис. 5).

Также подтверждена прямая взаимосвязь между экскурсией диафрагмы при глубоком дыхании на стороне гемипареза и шкалами Фулл-Мейера и Берг ($p < 0.05$) (рис. 6).

Установлена сильная связь между тяжелой степенью пареза верхней конечности (1–3 балла по шкале MRC)

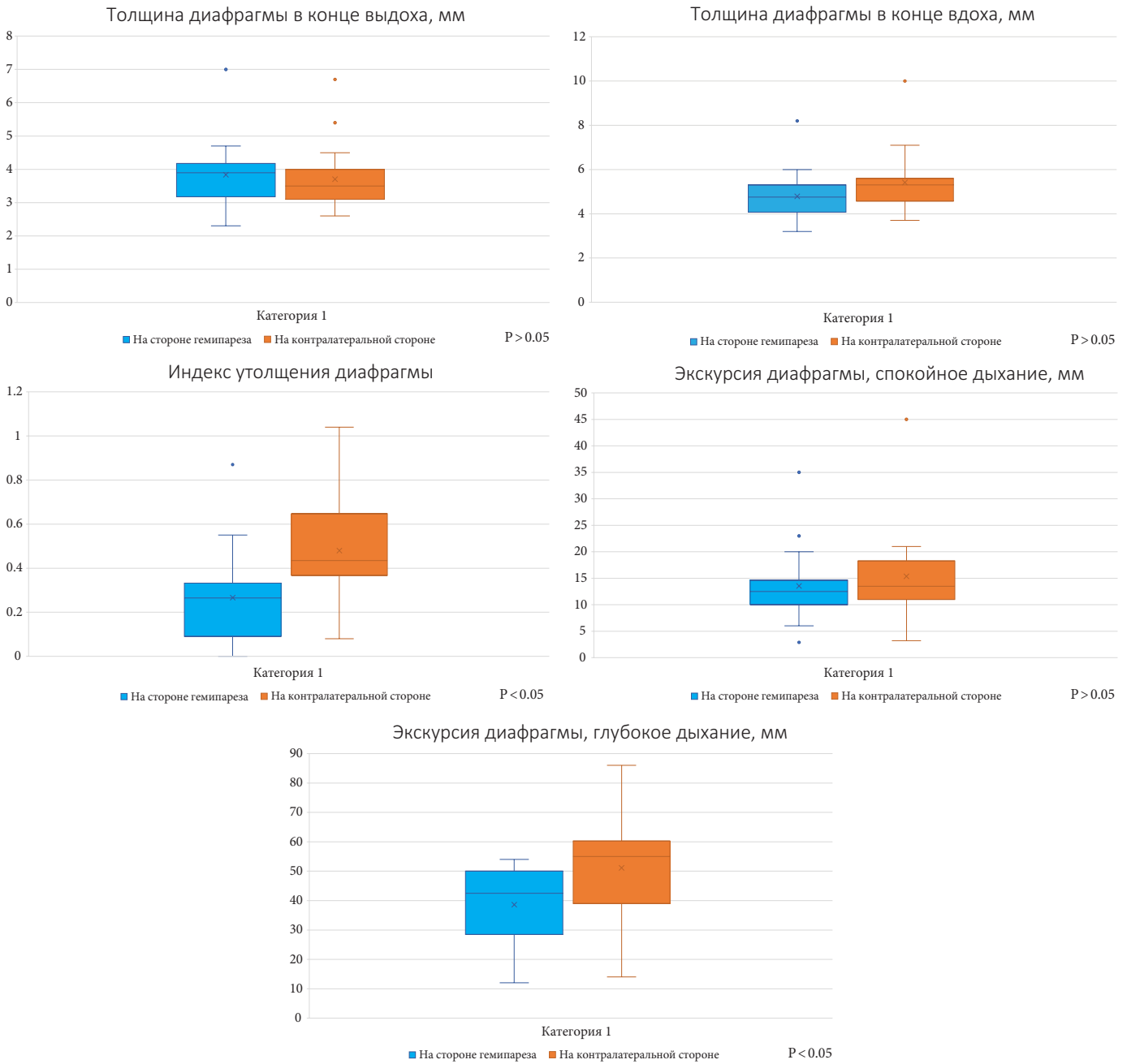


Рис. 4. Сравнение основных УЗ-параметров диафрагмы на стороне гемипареза и контралатеральной стороне, n = 43

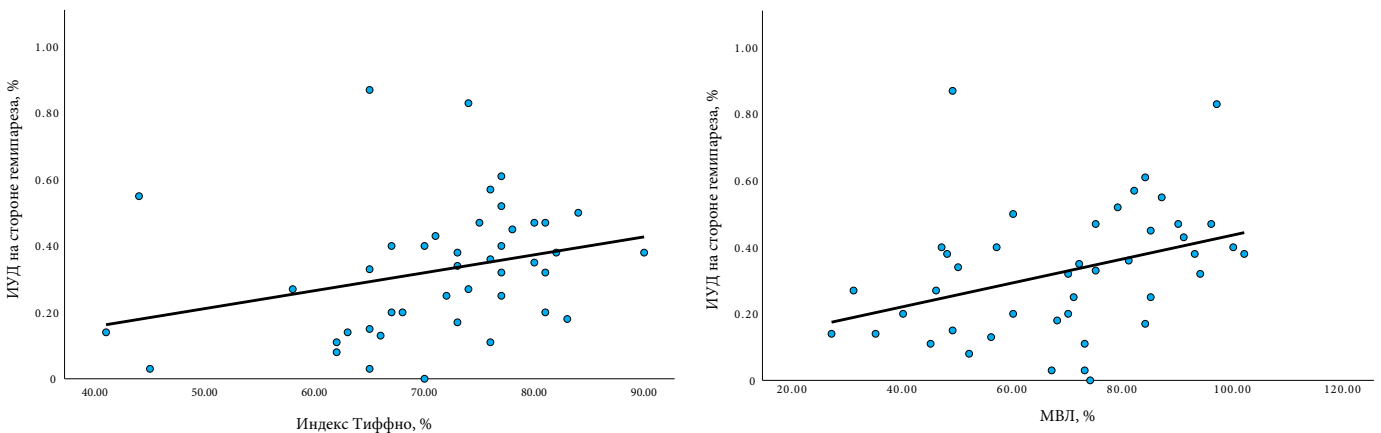


Рис. 5. Линейная регрессия между ИУД на стороне гемипареза и показателями ФВД, n = 43

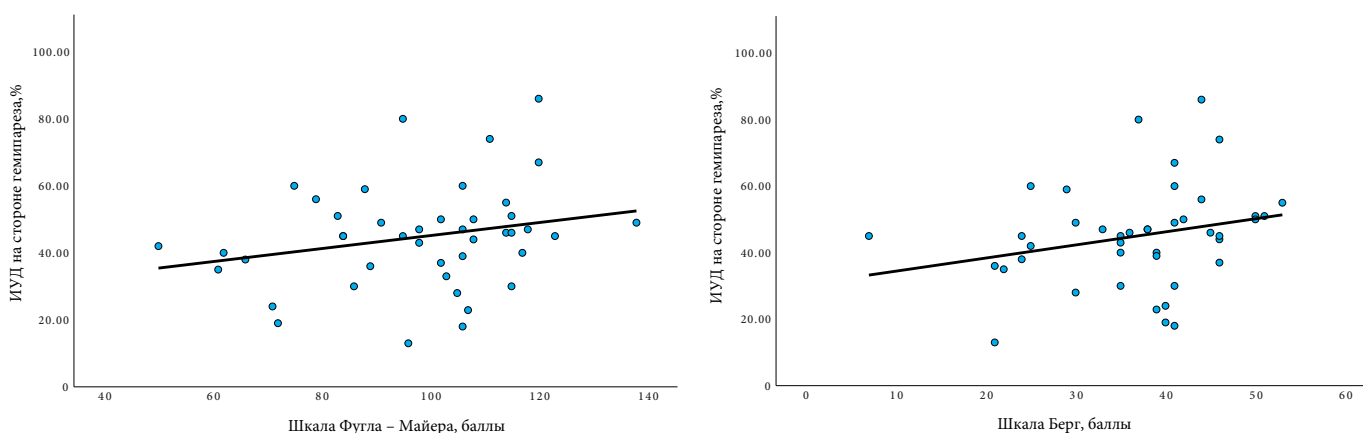


Рис. 6. Линейная регрессия между ЭДВ на стороне гемипареза и показателями шкал Фугл-Мейера и Берг, n = 43

и частотой дисфункции диафрагмы при помощи точного критерия Фишера (двустороннего) ($FET = 0.00006$; $p < 0.05$). Случаев дисфункции диафрагмы при менее выраженной степени пареза верхней конечности не было выявлено. Также подтверждена тесная связь между частотой дисфункции диафрагмы и показателями ФВД: степень нарушения вентиляционной функции легких ($FET = 0.04573$; $p < 0.05$), МВЛ – менее 70% ($FET = 0.02410$; $p < 0.05$), индекс Тиффно – менее 70% ($FET = 0.02410$; $p < 0.05$).

Тем не менее в данном исследовании не было получено убедительных доказательств влияния на частоту дисфункции диафрагмы таких демографических факторов, как пол и возраст пациентов, а также срока с момента инсульта ($p > 0.05$).

Дисфункция диафрагмы была выявлена в 45.5% случаев у пациентов с ишемическим типом инсульта и в 30% у пациентов с геморрагическим типом инсульта, однако на данном этапе оценки результатов мы не можем утверждать, что различия в группах с разным типом инсульта достоверны ($p > 0.05$). Также не было найдено достоверных доказательств преимущественного возникновения дисфункции диафрагмы в случае локализации ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (46%) по сравнению с другими локализациями (42%) ($p > 0.05$).

Обсуждение

УЗ-измерение ИУД с целью оценки сократительной функции диафрагмы у пациентов в остром периоде ишемического инсульта использовали J.V. Catalá-Ripoll и соавт. в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и X. Liu и соавт. (средний срок – три месяца). Снижение ИУД $\leq 20\%$ было зафиксировано в 51.7% и 46.67% соответственно [1, 2]. В данном исследовании результат выявления дисфункции диафрагмы составил 40.9%, однако при сравнении данных следует учитывать отличия исследуемой группы пациентов от предыдущих: включение в группу 10 пациентов с геморрагическим типом инсульта (23.3%), а также увеличение количества дней между инсультом и наблюдением до 150 [84; 174]. В предыдущих исследованиях наблюдались группы пациентов в остром (первые 48 часов) и раннем восстановительном (3.33 ± 1.71 месяца) периодах инсульта. В группе пациентов с ишемическим инсультом дисфункция диафрагмы была выявлена в 45.5% случаев, что схоже с результатами предыдущих исследований.

Особенности выборки не позволили сделать вывод о взаимосвязи срока инсульта с частотой выявления дисфункции диафрагмы в восстановительном периоде. В нашем наблюдении максимальный срок выявления дисфункции диафрагмы составил 346 дней с момента инсульта. Это позволяет лишь сделать вывод о том, что дисфункция диафрагмы может сохраняться у пациентов с гемипарезом в течение практически всего восстановительного периода. Однако, если принять во внимание результаты предыдущих исследований, можно отметить тенденцию снижения частоты выявления дисфункции диафрагмы по мере увеличения срока с момента ишемического инсульта.

По данным текущего исследования можно с уверенностью сказать, что дисфункция диафрагмы больше связана с тяжестью двигательных нарушений: степенью пареза верхней конечности, ограничением объема пассивных движений и болезненностью в плечевом суставе. Данные выводы мы сделали на основании сравнения результатов функциональной оценки по шкалам MRC и Фугла – Мейера, а также их корреляции с ИУД и наличием/отсутствием дисфункции диафрагмы. Эти заключения подтверждают выводы, сделанные в предыдущих исследованиях, о том, что в 100% случаев дисфункция диафрагмы встречается при степени пареза верхней конечности от 1 до 3 баллов по шкале MRC [1, 2]. Следовательно, степень пареза верхней конечности может считаться предиктором дисфункции диафрагмы. Наличие тяжелого пареза верхней конечности даже в позднем восстановительном периоде инсульта является поводом для оценки функции диафрагмы.

В данном исследовании также были подтверждены случаи изолированного нарушения функции диафрагмы на стороне гемипареза в подавляющем большинстве (72%) случаев, изолированное одностороннее поражение на противоположной гемипарезу (здоровой) стороне в 17% случаев и двустороннее поражение в 11% случаев. Такое распределение подтверждает выводы предшествующих исследователей о преимущественной иннервации диафрагмы контралатеральным диафрагмальным нервом с небольшой ипсилатеральной порцией [1, 2]. Однако выявленные случаи дисфункции диафрагмы на здоровой стороне исключительно слева наводят на мысль о том, что левая и правая половины

диафрагмы иннервируются неравномерно и, возможно, «зона ответственности» правого диафрагмального нерва шире, чем левого [3, 12]. С этим, по-видимому, связана рассчитанная вероятность обнаружения дисфункции диафрагмы слева (в 3.5 раза выше, чем справа).

В настоящем исследовании мы также подтвердили прямую взаимосвязь между функцией диафрагмы (оцененной при помощи УЗ-показателей) и функциями равновесия и баланса (шкала Берг), а также функциями верхней конечности (тест Фугла – Мейера). Таким образом, снижение показателей теста Фугла – Мейера может также считаться предиктором дисфункции диафрагмы.

Выявлена тесная взаимосвязь между дисфункцией диафрагмы по данным УЗИ со степенью нарушения ФВД, особенно тех ее параметров, которые обеспечивают мощный, быстрый выдох (ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно). Установлена также прямая корреляция с МВЛ. Для выявления нарушений ФВД и дисфункции диафрагмы мы предлагаем определять не только ЖЕЛ [1, 2], но и делать дыхательные пробы с форсированным выдохом (ФЖЕЛ, ОФВ₁), а также рассчитывать индекс Тиффно, что позволит более точно установить диагноз.

Настоящее исследование не установило достоверной зависимости между дисфункцией диафрагмы и полом пациентов, возрастом, сроком с момента инсульта, а также его локализацией, однако мы планируем продолжить его с уже расширенным объемом выборки.

Заключение

Частота дисфункции диафрагмы у пациентов в восстановительном периоде инсульта по данным УЗ-измерения ИУД достигает уровня 40.9%. Дисфункция диафрагмы у пациентов данной категории может сохраняться вплоть до окончания позднего восстановительного периода (12 месяцев с момента инсульта). Она напрямую связана со степенью пареза и нарушением функции верхней конечности, а также баланса, равновесия и общей степенью независимости пациента. Данное нарушение встречается как при ишемическом (45.5%), так и при геморрагическом (30%) типе инсульта.

Ввиду особенностей иннервации дисфункция диафрагмы в подавляющем большинстве случаев (72%) развивается на стороне гемипареза, однако в ряде случаев затрагивает противоположную сторону либо является двусторонней. По данным нашего исследования, дисфункция диафрагмы в 3.5 раза чаще встречается слева, чем справа.

Одностороннее нарушение функции диафрагмы в результате инсульта может не вызывать существенных жалоб пациента со стороны ФВД. Однако наблюдается прямая корреляция степени снижения функции диафрагмы по данным УЗИ со степенью нарушения показателей ФВЛ, обеспечивающих силу и мощность дыхательных движений (ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно).

В реабилитационных стратегиях восстановительного периода инсульта пациентов с гемипарезом необходимо акцентировать внимание на своевременном выявлении нарушений и восстановлении функции диафрагмы на стороне гемипареза с целью ускорения восстановления и профилактики возможных осложнений.

Литература

1. Catalá-Ripoll J.V. et al. Incidence and predictive factors of diaphragmatic dysfunction in acute stroke // *BMC Neurology*. – 2020. – V. 20. – P. 1–10. DOI: 10.1186/s12883-020-01664-w.
2. Liu X. et al. Assessment of diaphragm in hemiplegic patients after stroke with ultrasound and its correlation of extremity motor and balance function // *Brain Sciences*. – 2022. – V. 12. – No 7. – P. 882. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070882>.
3. Fuller D.D. et al. The phrenic neuromuscular system // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2022. – V. 188. – P. 393–408. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00012-6.
4. Bonnevie T. et al. Exercise testing in patients with diaphragm paresis // *Respiratory physiology & neurobiology*. – 2018. – V. 248. – P. 31–35. DOI: 10.1016/j.resp.2017.11.006. Epub 2017 Nov 16.
5. Kılıçoğlu M.S. et al. Investigating the correlation between pulmonary function tests and ultrasonographic diaphragm measurements and the effects of respiratory exercises on these parameters in hemiplegic patients // *Topics in Stroke Rehabilitation*. – 2022. – V. 29. – No 3. – P. 218–229. DOI: 10.1080/10749357.2021.1911748.
6. Supinski G.S. et al. Diaphragm dysfunction in critical illness // *Chest*. – 2018. – V. 153. – No 4. – P. 1040–1051. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157.
7. Bordoni B. et al. Functional evaluation of the diaphragm with a noninvasive test // *Journal of Osteopathic Medicine*. – 2021. – V. 121. – No 11. – P. 835–842. DOI: 10.1515/jom-2021-0101.
8. Miranda-Cantellops N. Berg balance testing // *StatPearls [Internet]*. – StatPearls Publishing, 2024.
9. Hernandez E.D. et al. Intra-and inter-rater reliability of Fugl-Meyer assessment of upper extremity in stroke // *Journal of rehabilitation medicine*. – 2019. – V. 51. – No 9. – P. 652–659. DOI: 10.2340/16501977-2590.
10. Schepens T. et al. Assessing diaphragmatic function // *Respiratory Care*. – 2020. – V. 65. – No 6. – P. 807–819. DOI: 10.4187/respcare.07410.
11. Laghi F.A. et al. Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2021. – V. 21. – No 1. – P. 1–29. DOI: 10.1186/s12890-021-01441-6.
12. Caleffi-Pereira M. et al. Unilateral diaphragm paralysis: a dysfunction restricted not just to one hemidiaphragm // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2018. – V. 18. – P. 1–9. DOI: 10.1186/s12890-018-0698-1.

ДВУМЕРНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ: РАЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В СИСТЕМЕ BI-RADS

С.П. Шевкина^{1,2*}, С.И. Жестовская^{3,4}, Е.В. Лебедева^{3,5}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ, Красноярск

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск

³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Красноярск

TWO-DIMENSIONAL SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY: RATIONAL VALUE IN THE BI-RADS SYSTEM

S.P. Shevkina^{1,2*}, S.I. Zhestovskaya^{3,4}, E.V. Lebedeva^{3,5}

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² A.I. Krizhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Krasnoyarsk, Russia

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁵ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital No 2, Krasnoyarsk, Russia

*E-mail: svetalit94@yandex.ru

Аннотация

Существующие рекомендации по эластографии сдвиговой волной образований молочной железы предлагают анализировать количественные значения, при этом качественные не играют роли отдельного дифференциального признака. В статье проанализированы возможности качественного и количественного анализа двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в дифференциальной диагностике образований молочных желез с помощью сопоставления с морфологией. Ультразвуковое исследование выполнено 94 пациенткам с применением режима двумерной эластографии сдвиговой волной, которая включает два вида анализа. Качественные данные получены по результатам окрашивания образования по цветовой шкале. Количественная оценка представлена значениями жесткости (EQI), рассчитанными в килопаскалях (кПа). Выявлено 116 образований молочных желез по категориям BI-RADS 3, 4 и 5. Все изменения морфологически верифицированы: 73 злокачественных и 43 доброкачественных. Из выделенных четырех эластотипов первый и второй оказались характерными для доброкачественных образований, третий и четвертый – для злокачественных. Были определены статистически значимые различия в количественных данных между жесткостью злокачественных и доброкачественных изменений. Наибольшая площадь под кривой, равная 0.955 ($p < 0.0012$), по ROC-анализу выявлена у EQI максимальное. Определено пограничное значение – 45.3 кПа для диагностики злокачественной патологии (чувствительность 93.2%, специфичность 90.2%). Преимущество ультразвуковой диагностики с применением двумерной эластографии сдвиговой волной состоит в повышении показателей диагностической точности исследования, что может быть основанием для изменения категории BI-RADS 3 и 4а, а также тактики ведения пациентки.

Ключевые слова: образования молочных желез, рак молочной железы, ультразвуковая диагностика, эластография сдвиговой волной, BI-RADS.

Abstract

The existing recommendations on breast shear wave elastography offer to analyze quantitative values, while qualitative signs, in the form of color staining, are not mentioned there as a separate differentiating feature. The article analyses potentials of qualitative and quantitative analyses of two-dimensional shear wave elastography in the differential diagnostics of mammary gland formations using morphological comparison. 94 patients had ultrasound examination with two-dimensional shear wave elastography which included two types of analysis. Qualitative findings were obtained after formation staining by the color scale. Quantitative findings included stiffness values (EQI) which were calculated in kilopascals (kPa). 116 mammary gland formations were revealed in BI-RADS 3, 4 and 5 categories. All changes were morphologically verified: 73 malignant and 43 benign. The researchers marked four elastotypes. The first and second ones were characteristic for benign formations; the third and fourth – for malignant ones. Statistically significant differences in quantitative findings between the stiffness in malignant and benign changes were found. The largest area under the curve in the ROC analysis was found in EQI, maximally equal to 0.955 ($p < 0.001$). The threshold value 45.3 kPa for malignant pathology was found as well (sensitivity 93.2%, specificity 90.2%). The study has revealed that ultrasound diagnostics with two-dimensional shear wave elastography increases diagnostic accuracy which may change category BI-RADS 3 and 4, as well as tactics of patient's management.

Keywords: breast formation, breast cancer, ultrasound, shear wave elastography, BI-RADS.

Ссылка для цитирования: Шевкина С.П., Жестовская С.И., Лебедева Е.В. Двумерная эластография сдвиговой волной: рациональное значение в системе BI-RADS. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 2: 54–57.

Введение

Система BI-RADS разработана для стандартизации описания результатов лучевых исследований молочной железы и определения тактики ведения пациентов, в том числе для ультразвукового исследования (УЗИ) [1]. Высокая частота ложноположительных ультразвуковых результатов категории BI-RADS 4a приводит к большому количеству биопсий, в связи с чем дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований становится чрезвычайно важной [2–4]. Компрессионная эластография и эластография сдвиговой волной повышают чувствительность и специфичность УЗИ, в связи с чем рекомендованы к использованию вместе с В-режимом для дифференциальной диагностики образований молочных желез в системе BI-RADS и изменения категорий 3 и 4a [5–8]. Существующие рекомендации по эластографии сдвиговой волной образований молочной железы предлагают анализировать количественные значения, при этом качественные признаки в виде цветового окрашивания оцениваются только для определения зоны расчетов жесткости и не играют роли отдельного дифференциального признака.

В настоящем исследовании мы изучили возможности качественного и количественного анализа двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в дифференциальной диагностике образований молочных желез с помощью сопоставления с морфологией.

Материалы и методы

УЗИ выполнено 94 пациенткам в возрасте от 30 до 85 лет (медиана – 51.5 [44; 64] года) на аппарате Philips Epiq 5 мультислотным линейным датчиком eL18-4 (диапазон частот – 2–22 МГц) с применением режима двумерной эластографии сдвиговой волной (2D-ЭСВ), которая включает два вида анализа: качественный и количественный. Качественные данные получают по результатам окрашивания образования по цветовой шкале от темно-синего до темно-красного цвета, соответствующих повышению жесткости от 0 до 200 кПа. Количественная оценка представлена значениями жесткости (EQI среднее, EQI медиана, EQI максимальное), рассчитанными в режиме ElastQ Imaging в килопаскалях (кПа). Выявлено 116 образований молочных желез размерами от 4 до 69 мм по категориям BI-RADS 3, 4 и 5. Все изменения в последующем были морфологически подтверждены: 73 злокачественных и 43 доброкачественных.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 26 (StatSoft Inc, США). Количественные данные имели отличное от нормального распределение, представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде процентов. Для оценки диагностической эффективности критериев комплексного УЗИ рассчитывали показатели чувствительности (Ч) и специфичности (С) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Поиск пограничных значений количественных показателей проводили с помощью

ROC-анализа с определением площади под характеризующей кривой (AUC), статистической значимости отличий полученной площади от 0.5. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты

По результатам анализа изображений качественных данных 2D-ЭСВ выделены четыре паттерна окрашивания (эластотипа): первый – образование окрашено только синими цветами, голубые оттенки $\leq 49\%$ от площади; второй – голубые цвета занимают $\geq 50\%$, также есть синие цвета, желтых и красных нет; третий – наличие желтых включений без красных; четвертый – наличие красных включений или неполное окрашивание с наличием красных зон (рис. 1).

При сопоставлении результатов морфологии с качественным анализом ЭСВ было определено, что первый и второй эластотипы характерны для доброкачественных образований, третий и четвертый – для злокачественных (табл. 1).

В результате анализа влияния различных факторов (размеры, гистологический вариант, степень дифференцировки опухоли и показатель Ki67) на жесткость патологических изменений молочных желез выявлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между размерами всех образований и их значениями жесткости (коэффициент корреляции Спирмена для EQI максимальное – 0.647, $p < 0.001$). Это может объяснить часть ложноположительных и ложноотрицательных результатов качественного анализа эластографии: в четырех из пяти случаев патологические изменения второго эластотипа, которые оказались злокачественными, имели размеры до 7 мм; два случая доброкачественных образований размерами 26 и 30 мм окрашивались третьим эластотипом.

Анализ количественных данных ЭСВ показал статистически значимые различия между жесткостью злокачественных и доброкачественных новообразований.

Данные ROC-анализа указывают, что значения жесткости могут быть использованы для дифференциальной диагностики (AUC > 0.9 , $p < 0.001$) (рис. 2).

В табл. 2 отображены значения показателей жесткости для выявления рака молочной железы: EQI максимальное, EQI среднее, EQI медиана и их пограничные значения.

Наибольшая площадь под кривой выявлена у EQI максимальное – 0.955 ($p < 0.001$) с пограничным количественным показателем 45.3 кПа, что может служить ориентиром для диагностики злокачественных изменений (чувствительность – 93.2, специфичность – 90.2%).

Обсуждение

При проведении УЗИ с целью дифференциальной диагностики образований молочной железы были использованы качественные и количественные показатели 2D-ЭСВ.

Образования, которые в В-режиме имеют все характеристики BI-RADS 2, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c или

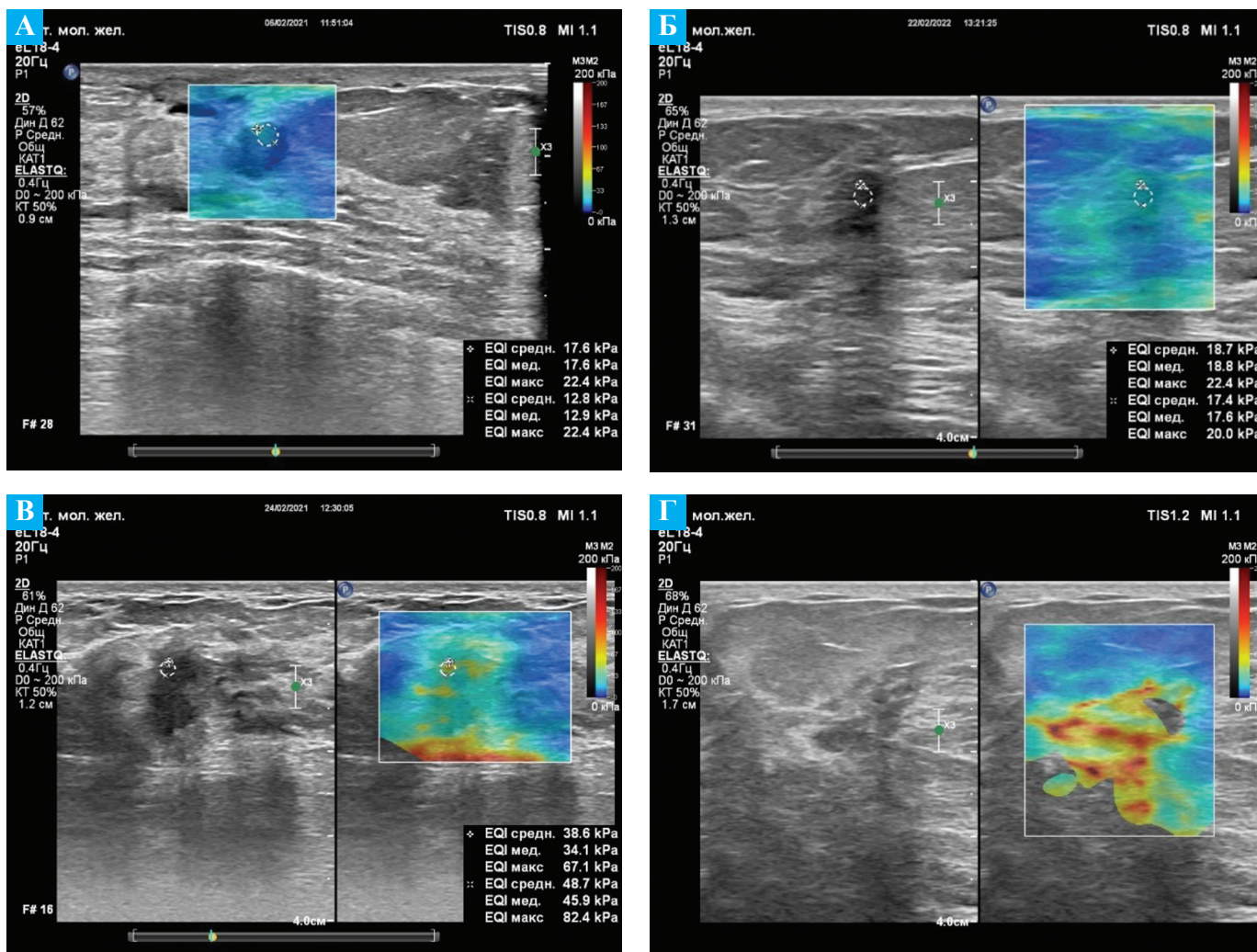


Рис. 1. Примеры эластотипов в режиме 2D-ЭСВ: А – первый эластотип (фиброаденома); Б – второй эластотип (фиброзно-кистозная мастопатия); В – третий эластотип (инвазивный неспецифический протоковый рак молочной железы); Г – четвертый эластотип (инвазивная неспецифическая протоковая карцинома в сочетании с раком *in situ*)

Таблица 1

Сопоставление результатов морфологического исследования образований молочных желез с качественными данными двумерной эластографии сдвиговой волной, абс. (%)

Морфология, n = 116	Первый эластотип, n = 21	Второй эластотип, n = 24	Третий эластотип, n = 16	Четвертый эластотип, n = 55
Доброкачественные образования, n = 43 (37%)	21 (18.1)	19 (16.4)	2 (1.7)	1 (0.9)
Злокачественные образования, n = 73 (63%)	0 (0)	5 (4.3)	14 (12)	54 (46.6)

BI-RADS 5, могут не дополняться эластографией, так как ее применение не повлияет на тактику ведения пациента.

Для изменений категории BI-RADS 3 при выявлении первого эластотипа тактикой ведения остается контрольное исследование через шесть месяцев. В случае выявления третьего или четвертого эластотипа необходимо повысить категорию до BI-RADS 4a и направить пациентку на проведение биопсии. Определение второго эластотипа дополняется проведением количественного анализа 2D-ЭСВ – расчета показателя жесткости EQI максимальное, пограничное значение которого равно 45.3 кПа. Если жесткость образования при количественном

анализе 2D-ЭСВ равна или превышает 45.3 кПа, то рекомендовано присвоение образованию категории BI-RADS 4a, если меньше 45.3 кПа – BI-RADS 3 с соответствующей тактикой ведения.

В случае патологических изменений категории BI-RADS 4a выявление первого эластотипа может понизить категорию до BI-RADS 3 и оставить пациентку для динамического контроля, не прибегая к инвазивным методам диагностики. Такая же тактика рассматривается при получении второго эластотипа с EQI максимальное меньше 45.3 кПа. Образования категории BI-RADS 4a с окрашиванием в режиме 2D-ЭСВ, соответствующие третьему и четвертому эластотипам, а также второму

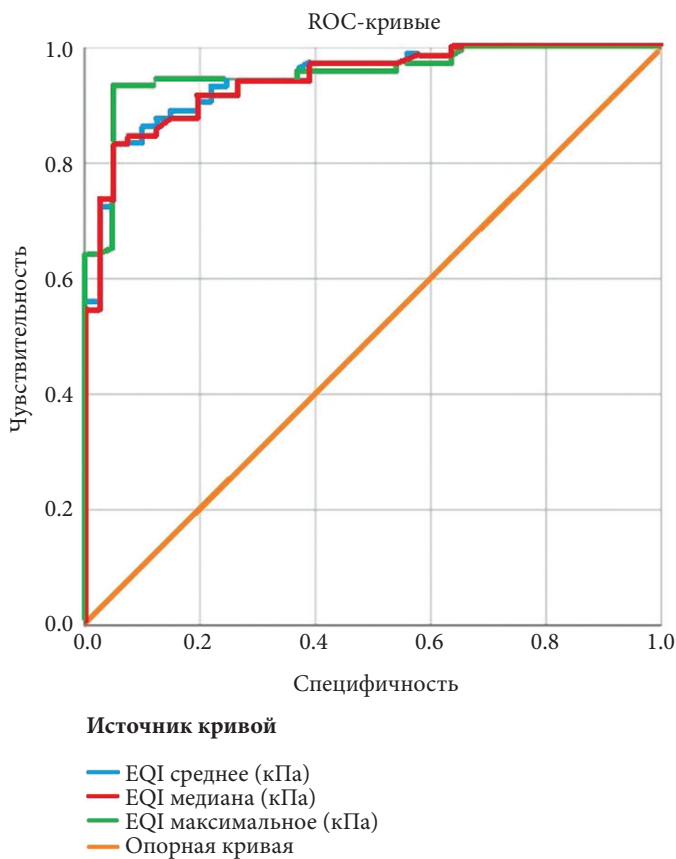


Рис. 2. ROC-анализ количественных показателей жесткости двумерной эластографии сдвиговой волной при сравнении доброкачественных и злокачественных образований молочных желез

Таблица 2

Результаты ROC-анализа количественных показателей жесткости двумерной эластографии сдвиговой волной при сравнении доброкачественных и злокачественных образований молочных желез, n = 116

Показатель жесткости	Количественное значение, кПа	Ч, %	С, %	AUC	p
EQI среднее	33.1	86.3	90.2	0.946	< 0.001
EQI медиана	32.2	84.9	90.2	0.944	< 0.001
EQI максимальное	45.3	93.2	90.2	0.955	< 0.001

Примечание. EQI – количественный показатель жесткости; Ч – чувствительность; С – специфичность; AUC – площадь под кривой.

эластотипу с EQI максимальное больше либо равно 45.3 кПа, рекомендованы к проведению биопсии с последующим морфологическим исследованием.

Заключение

Преимущество УЗИ с применением 2D-ЭСВ состоит в повышении показателей диагностической точности исследования (чувствительность – до 93.2%, специфичность – до 90.2%), что может быть основанием для изменения категории BI-RADS 3 и 4a и позволит снизить частоту биопсий доброкачественных образований. Качественная оценка 2D-ЭСВ позволяет определить жесткость образования на основании эластотипа без необходимости рутинного расчета количественных показателей.

Литература

- Spak D.A. et al. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes // Diagnostic and interventional imaging. – 2017. – Т. 98. – No 3. – P. 179–190. DOI: 10.1016/j.diii.2017.01.001.
- Zhi W. et al. Differential diagnosis of B-mode ultrasound Breast Imaging Reporting and Data System category 3–4a lesions in conjunction with shear-wave elastography using conservative and aggressive approaches // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2022. – V. 12. – No 7. – P. 3833. DOI: 10.21037/qims-21-916.
- Liu G. et al. BI-RADS 4 breast lesions: could multi-mode ultrasound be helpful for their diagnosis? // Gland surgery. – 2019. – V. 8. – No 3. – P. 258. DOI: 10.21037/g.s.2019.05.01.
- Ophir J. et al. Elastographic imaging // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2000. – V. 26. – P. S23–S29. DOI: 10.1016/s0301-5629(00)00156-3.
- Treece G. et al. Real-time quasi-static ultrasound elastography // Interface Focus. – 2011. – V. 1. – No 4. – P. 540–552. DOI: 10.1098/rsfs.2011.0011.
- Itoh A. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis // Radiology. – 2006. – V. 239. – No 2. – P. 341–350. DOI: 10.1148/radiol.2391041676.
- Săftoiu A. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of elastography in non-hepatic applications: update 2018 // Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2019. – V. 40. – No 04. – P. 425–453. DOI: 10.1055/a-0838-9937.
- Shiina T. et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2015. – V. 41. – No 5. – P. 1126–1147. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЗУБОВ КАРИЕСОМ ВОСПИТАННИКОВ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ МИНОБОРОНЫ РОССИИ С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

И.К. Солдатов^{1*}, Г.А. Гребнев¹, А.Н. Солдатов², А.С. Багненко¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

² ФГАО УВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург

PREDICTION OF THE INTENSITY OF DENTAL CARIES AMONG STUDENTS OF EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF THE MINISTRY OF DEFENSE OF THE RUSSIAN FEDERATION BY ALGORITHMS OF THE MACHINE LEARNING

I.K. Soldatov^{1*}, G.A. Grebnev¹, A.N. Soldatov², A.S. Bagnenko¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² ITMO University, Saint Petersburg, Russia

*E-mail: ivan-soldatov@mail.ru

Аннотация

Прогнозирование стоматологической заболеваемости является неотъемлемой частью и актуальной задачей при планировании лечебно-профилактической деятельности в рамках медицинского обеспечения воспитанников на протяжении всего периода обучения в образовательной организации. Разработка и внедрение прогностических моделей на основе алгоритмов машинного обучения обеспечивает более детальный персонализированный подход, снижает риск развития основных стоматологических заболеваний и повышает качество оказания медицинской помощи. **Цель исследования** – разработка модели прогнозирования интенсивности поражения зубов кариесом воспитанников общеобразовательных организаций Министерства обороны Российской Федерации (далее – Минобороны России) при помощи алгоритмов машинного обучения. **Материалы и методы.** В результате диспансеризации получены данные о состоянии общесоматического и стоматологического здоровья 3701 воспитанника в возрасте 10–18 лет, а также другие медицинские данные за предыдущие периоды обучения с помощью выкопировки из личных медицинских книжек и официальных форм медицинской отчетности (форма 13К/МЕД). Проанализированы результаты анкетирования 2242 кадетов об уровне знаний и навыках в области профилактической стоматологии. Все вышеуказанные сведения обобщены в созданные базы данных. Рассчитаны группы здоровья воспитанников, уровень гигиены полости рта, а также распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний и других факторов, влияющих на достоверность прогноза. Прогнозирование индексов пораженности кариесом зубов для смешанного и постоянного прикусов проводили при помощи алгоритмов машинного обучения CatBoost, Decision Tree и Random Forest с определением эффективности, надежности и достоверности прогноза. **Результаты.** Выявлен высокий уровень распространенности (72.9%) и интенсивности КПУ + кп = 3.96 ± 0.06 («К» – постоянный кариозный зуб; «П» – постоянный пломбированный зуб; «У» – постоянный удаленный зуб; «к» – молочный кариозный зуб; «п» – молочный пломбированный зуб) в популяции воспитанников. При сравнении алгоритмов машинного обучения модель CatBoost показала наилучший прогноз (MSE = 1.53, R² = 0.82). Отмечены наиболее значительные признаки, вносящие наивысший вклад в прогностическую модель, – индекс КПУ за предыдущий год (66.3%), число интактных (пораженных) зубов (5.9%), потребность в неотложной медицинской помощи (5.1%).

Ключевые слова: заболеваемость, воспитанник, прогнозирование, кариес, индекс КПУ, машинное обучение.

Abstract

Forecasting dental morbidity is an integral part and urgent task when planning treatment and preventive activities as a part of medical care of students in educational organizations throughout the entire period of their studies. Development and implementation of predictive models based on machine learning algorithms provides a more detailed, personalized approach, helps to reduce the risk of major dental diseases and to improve the quality of medical care. **Purpose.** To develop a model for predicting the intensity of dental caries spread in students of general educational organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation using machine learning algorithms. **Materials and methods.** Due to the regular follow-up of 3 701 students, aged 10–18, the following information was obtained: their general somatic and dental health, as well as other medical information for the previous stages of their education taken from copies of their personal medical records and official medical reporting forms (form 13K/MED). 2 242 cadets were invited to take part in the survey to evaluate their knowledge and skills in preventive dentistry. All of the obtained information was summarized in the created databases. Groups of cadets' health, levels of oral hygiene, prevalence and intensity of major dental diseases and other factors influencing the prognosis reliability were calculated. Prediction of dental caries indices for mixed and permanent dentition was made using machine learning algorithms CatBoost, Decision Tree and Random Forest which could calculate the effectiveness, reliability and validity of the prognostic model. **Results.** A high level of prevalence (72.9%) and intensity of КПУ + кп = 3.96 ± 0.06 (where “K” is a permanent carious tooth; “P” is a permanent filled tooth; “Y” is a permanent extracted tooth; “k” is a milk carious tooth; “n” is a filled milk tooth) was revealed in students' population. When comparing machine learning algorithms, the CatBoost model showed the best

prediction ability (MSE = 1.53, R2 = 0.82). The most significant signs that make the highest contribution to the prognostic model are the following: КПУ index for the previous year (66.3%); number of intact (affected) teeth (5.9%), need for emergency medical care (5.1%).

Keywords: morbidity, cadet, forecasting, tooth decay, DMFT index, machine learning.

Ссылка для цитирования: Солдатов И.К., Гребнев Г.А., Солдатов А.Н., Багненко А.С. Прогнозирование интенсивности поражения зубов кариесом воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России с помощью алгоритмов машинного обучения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 58–63.

Введение

Здоровье детей и подростков является приоритетной задачей любого государства. Сохранение и укрепление стоматологического здоровья является важной составной частью жизни человека в целом [1].

Кариес зубов является вторым по распространенности заболеванием во всем мире и самым распространенным среди стоматологических заболеваний, достигая 100%, и не имеет тенденций к снижению [2]. Проводимые лечебно-профилактические мероприятия и достижения современной науки в последнее десятилетие не влияют на снижение стоматологической заболеваемости [3].

Индексная оценка кариозного процесса при обследовании детей и подростков позволяет более качественно оценивать распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний, а также проводить мониторинг, определять нуждаемость в оказании медицинской помощи и анализировать ее эффективность [4].

В субъектах Российской Федерации под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) трижды проводились эпидемиологические стоматологические обследования. Завершенные в 1999, 2009 и 2019 гг. обследования легли в основу ряда научных работ и подтверждают влияние различных факторов на развитие стоматологических заболеваний. Таким образом, разработка и внедрение профилактических мероприятий по сохранению и укреплению здоровья становятся особенно актуальными [5].

Прогнозирование основных стоматологических заболеваний во многом зависит от различных климатогеографических, социальных факторов, а также общесоматических и генетических предрасположенностей. В клинической практике уже применяются модели прогнозирования: Cariogram, CAMBRA, PreViser, NUS-CRA, CAT и CRAF, в которых анализируются от девяти до 14 факторов. Однако доказательство повышения эффективности прогнозирования, профилактики и лечения кариеса зубов пока недостаточно [6].

Воспитанники общеобразовательных организаций Минобороны России являются обособленным ведомственным контингентом, отобранном из различных регионов, культур и социальных слоев; на них распространяются не только нормативные правовые документы Минздрава России, но и ведомственные документы Минобороны России.

Эпидемиологическое стоматологическое обследование воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России в соответствии с критериями и рекомендациями ВОЗ в рамках научно-исследовательской работы № VMA/01.01/04/1819/0040 шифр «Кадет» позволило получить данные о состоянии здоровья полости рта у воспитанников 10–18 лет на всем протяжении их обучения в училищах [7].

Цель исследования – разработка модели прогнозирования интенсивности поражения зубов кариесом воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России при помощи алгоритмов машинного обучения.

Материалы и методы

В ходе проведения ежегодной диспансеризации получены данные о состоянии общесоматического здоровья и зубочелюстной системы 3701 воспитанника (9550 осмотров-наблюдений) с первого по седьмой курс в возрасте 10–18 лет из девяти общеобразовательных организаций Минобороны России за 2013/14–2019/20 учебные годы.

Группу здоровья воспитанников определяли в соответствии с нормативными правовыми документами Минобороны России: первая – здоровые воспитанники с нормальным развитием и нормальным уровнем основных функций; вторая – имеющие функциональные или морфологические отклонения после острых заболеваний, часто болеющие воспитанники; третья – больные хроническими заболеваниями в состоянии компенсации с сохранением функциональных возможностей организма. Группы состояния здоровья воспитанников представлены в относительных величинах (%).

Осмотр полости рта проводили в условиях стоматологического кабинета медицинского пункта с использованием стандартного набора инструментов (зеркало и зонд), результаты оценки стоматологического статуса воспитанников регистрировали в модифицированной авторской карте, рекомендованной ВОЗ. Данные стоматологических осмотров за предыдущие годы внесены с помощью выкопировки из медицинской документации (медицинская книжка воспитанника – форма 2). В последующем проведена оцифровка регистрационных карт и внесение данных в созданный единый реестр стоматологического статуса воспитанника [7].

В дальнейшем производили расчет распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний с проведением индексной оценки пораженности кариесом зубов (КПУ, КПУ + кп), а также отдельных элементов индекса («К» – постоянный кариозный зуб; «П» – постоянный пломбированный зуб; «У» – постоянный удаленный зуб; «к» – молочный кариозный зуб; «п» – молочный пломбированный зуб). Распространенность кариеса рассчитывали в процентах как отношение числа обследуемых воспитанников, имеющих признаки кариозного процесса, к общему числу обследуемых кадетов. Интенсивность кариеса определяли как сумму клинических признаков кариозного процесса у каждого воспитанника как индивидуально, так и в возрастных группах, а также среднее по образовательной организации в целом.

Также определяли интенсивность зубного налета на зубах у воспитанников при помощи упрощенного индекса гигиены полости рта (ИГР-У). Изучали состояние шести ключевых зубов (международное обозначение обследуемых зубов: вестибулярная поверхность – 1.1, 3.1; щечная поверхность – 1.6, 2.6; язычная поверхность – 3.6, 4.6). Индекс оценивали в баллах от 0 до 3.

Выявляли особенности распространенности и интенсивности кариеса в различных возрастных группах воспитанников с разным уровнем гигиены полости рта.

После агрегации данных из единого реестра стоматологического статуса проведен перенос информации в базу данных и устранены опечатки, методом «средних» заполнены недостающие значения.

Результаты исследования обрабатывали с помощью пакета стандартных компьютерных программ для статистического анализа Excel Statistica for Windows 6.0. Определяли показатели вариационного анализа: среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (Sx), ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий исследуемых выборочных данных определяли при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $p < 0.05$. Анализ прогнозирования проводили при помощи алгоритма, написанного на языке Python.

На основе сформированного датасета производили расчет спрогнозированного индекса КПУ при помощи различных алгоритмов машинного обучения с определением эффективности, надежности и достоверности прогноза.

Для прогнозирования интенсивности поражения кариесом рассмотрены два подхода машинного обучения: классификация и регрессия. В задаче классификации предсказывали факт увеличения индекса КПУ при помощи алгоритмов CatBoost Classifier, Decision Tree Classifier, Random Forest Classifier и KNeighbors Classifier. Данный вариант предсказания актуален только для пациента, так как отсутствуют данные количественного прироста для планирования лечебно-профилактической помощи, важные для врача и характеризующие степень активности кариеса.

В задаче регрессии предсказывали значение индекса КПУ на предстоящий год при помощи алгоритмов CatBoost, Random Forest и Gradient Boosting Decision Trees (GBDT).

CatBoost – алгоритм градиентного бустинга, который может использоваться для задач классификации, регрессии и ранжирования. Одним из главных преимуществ данного алгоритма является его способность обрабатывать категориальные переменные без необходимости вручную кодировать их. В основу заложен метод Ordered Boosting для обработки категориальных переменных, что позволяет автоматически обрабатывать данные [8].

Random Forest – это алгоритм машинного обучения, используемый для решения задач классификации и регрессии. Он основывается на концепции «ансамбля обучения», то есть объединяет несколько простых моделей для повышения точности прогнозов. Основным преимуществом Random Forest является то, что он позволяет интерпретировать результаты прогнозирования, а также обеспечивает высокую эффективность этого процесса [9].

GBDT – еще один популярный алгоритм машинного обучения. Он формирует ансамбль деревьев решений, используя градиентный бустинг. Алгоритм предназначен для решения задач как классификации, так и регрессии, и его эффективность подтверждена результатами множества исследований. GBDT является одним из наиболее популярных алгоритмов машинного обучения благодаря способности работать с большим объемом данных различных типов. К преимуществам данного алгоритма можно отнести особенность использования градиентного бустинга для улучшения производительности модели и создания ансамбля деревьев решений, где каждое последующее дерево решений исправляет ошибки предыдущего дерева, что, в свою очередь, позволяет GBDT создавать более точные модели, чем простые деревья решений [10].

Для оценки качества регрессионных моделей использовали следующие метрики:

- Mean Squared Error (MSE) – это среднее значение квадрата разности между прогнозируемыми и фактическими значениями. Чем меньше значение MSE, тем лучше модель:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (a(x_i) - y_i)^2;$$

- Mean Absolute Error (MAE) – это среднее значение абсолютной разности между прогнозируемыми и фактическими значениями. MAE также используется для измерения точности модели, и чем меньше значение MAE, тем лучше модель:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |a(x_i) - y_i|;$$

- R-квадрат (R^2) – это коэффициент детерминации, который показывает, насколько хорошо модель соответствует данным. R^2 может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что модель идеально соответствует данным:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (a(x_i) - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}.$$

Результаты и обсуждение

В результате проведенного эпидемиологического стоматологического обследования воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России распространенность кариеса зубов в популяции среди воспитанников составила 72.9%. В возрастных когортах с 10 до 18 лет имеется закономерный рост с 52.9 до 88.8% пораженности кариесом, что не противоречит общероссийским данным.

Интенсивность кариеса среди воспитанников – индекс КПУ + кп = 3.96 ± 0.06 . В возрастных когортах с 10 до 18 лет также имеется закономерный рост индекса КПУ с 1.91 до 5.41 соответственно. Полученные данные согласуются с общероссийскими показателями, не превышая их, но выше среднего по критериям ВОЗ.

Проведенный анализ интенсивности кариеса у воспитанников с разными зубочелюстными аномалиями показал, что у лиц со скученностью зубов наблюдался самый высокий уровень интенсивности кариеса – 5.31 ± 0.36 , и наоборот: у лиц с наличием тремы (диагностемы) КПУ составил 2.62 ± 0.73 ; при мезиальном и перекрестном типах прикуса КПУ – 4.24 ± 0.55 и 4.64 ± 0.41 соответственно, а самым низким КПУ оказался при глубоком типе прикуса – 3.43 ± 0.18 единицы.

Проанализировано значение индекса при проведении и отсутствии профилактических мероприятий до поступления в училище. Так, у лиц, которым не была проведена в школе профилактика стоматологических заболеваний до поступления в училище, средний индекс КПУ за популяцию составил 4.01 ± 0.07 , а у лиц, кому профилактика была проведена, – 3.32 ± 0.07 . Так, у лиц, подвергающихся регулярным профосмотрам в школе с целью проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий, индекс КПУ составил 3.42 ± 0.09 , а у лиц, которым преподавали уроки гигиены полости рта, – 2.08 ± 0.19 .

Проведено сравнение индекса с различным состоянием уровня гигиены полости рта. Среди детей, у которых гигиенический индекс (ГИ) = 0, пораженность составила 3.77 ± 0.06 , ГИ = 1 – 3.46 ± 0.10 , ГИ = 2 – 3.77 ± 0.26 , и при ГИ = 3 индекс КПУ был наивысшим – 5.49 ± 0.48 единицы.

Также проведено сравнение индекса и в группах с разным состоянием физического здоровья воспитанников. У лиц первой группы (56.6%) воспитанников индекс КПУ составил -3.06 ± 0.07 , второй (39.2%) – 3.49 ± 0.08 и третьей группы (4.2%) – 3.93 ± 0.23 . Таким образом, можно предположить, что общесоматическая патология также негативно сказывается на интенсивности кариозного процесса у воспитанников.

В дальнейшем для построения и обучения предсказательных моделей провели закладку вышеуказанных данных и признаков, влияющих на прогноз. Так, в объединенную группу признаков вошли 16 признаков из карт эпидемиологического стоматологического обследования воспитанников, один признак из анкет социологического обследования и ноль признаков из данных учетно-отчетной документации формы 13К/МЕД.

С целью оценки качества моделей и выбора наилучших значений гиперпараметров набор данных разделен на две группы: обучающий (80% выборки данных) и тестовый (20% выборки данных). Далее обучающий набор был разделен на две подгруппы: обучающий (80% обучающего набора) и проверочный (20% обучающего набора).

В настройке гиперпараметров модели машинного обучения использовали алгоритм подбора гиперпараметров по сетке (grid search) [11]. Данный алгоритм позволил перебрать все возможные комбинации гиперпараметров из заданного диапазона значений и выбрать те, которые дают наилучший результат (табл. 1).

После отбора признаков и обучения моделей на выбранных алгоритмах машинного обучения оценки качества MSE, MAE, R^2 имеют решающее значение для выбора подходящего алгоритма для итоговой модели прогнозирования. Лучший результат показала модель на основе CatBoost, значение MSE составило 1.52 с коэффициентом детерминации – 0.82 (табл. 2).

Графическое отображение зависимости фактического индекса КПУ от предсказанного различными моделями представлено на рис. 1.

Таблица 1

Результаты значений подобранных гиперпараметров

Модель	Параметр	Значение
CatBoost	iterations	358
	l2_leaf_reg	3
	learning_rate	0.06
	depth	6
Random Forest	max_depth	10
	min_samples_split	10
	n_estimators	150
GBDT	n_estimators	50
	max_depth	10
	min_samples_leaf	4
	learning_rate	0.05
	subsample	0.5
	max_features	auto

Таблица 2

Результаты значений метрик выбранных моделей

Модель	MSE	MAE	R^2
CatBoost	1.52	0.86	0.82
GBDT	1.56	0.88	0.81
Random Forest	1.63	0.90	0.80

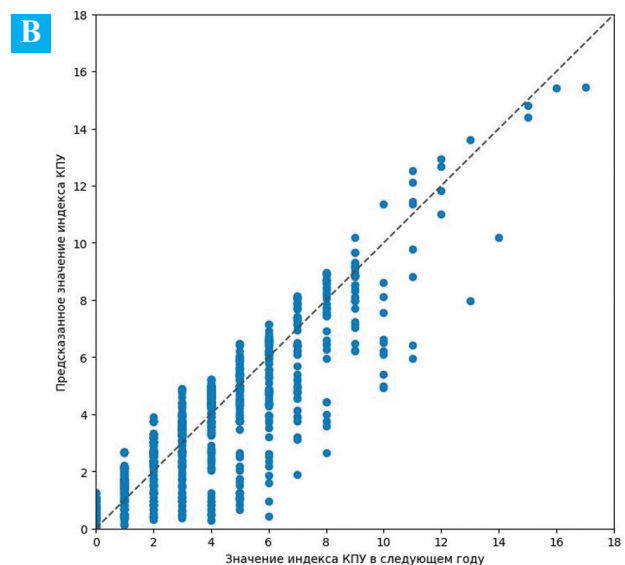
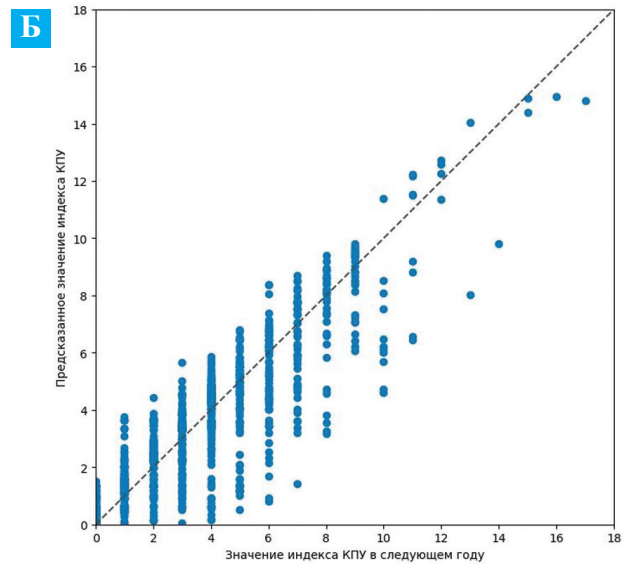
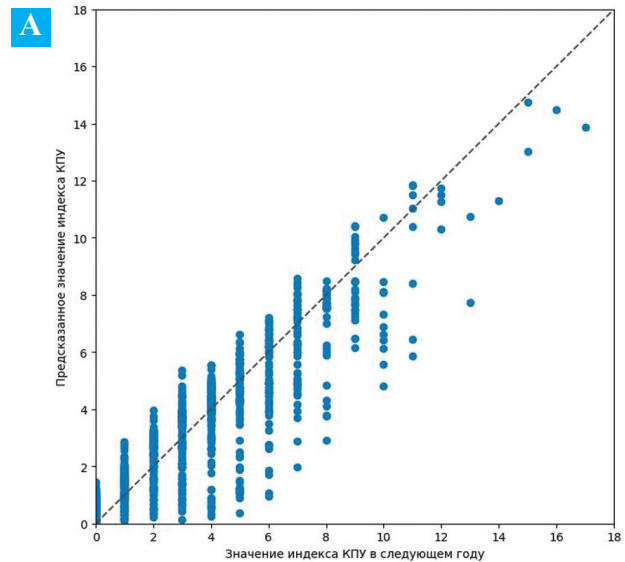


Рис. 1. Зависимость индекса КПУ на предстоящий год с предсказанными значениями КПУ моделями алгоритмов машинного обучения: А – CatBoost; Б – Decision Trees; В – Random Forest

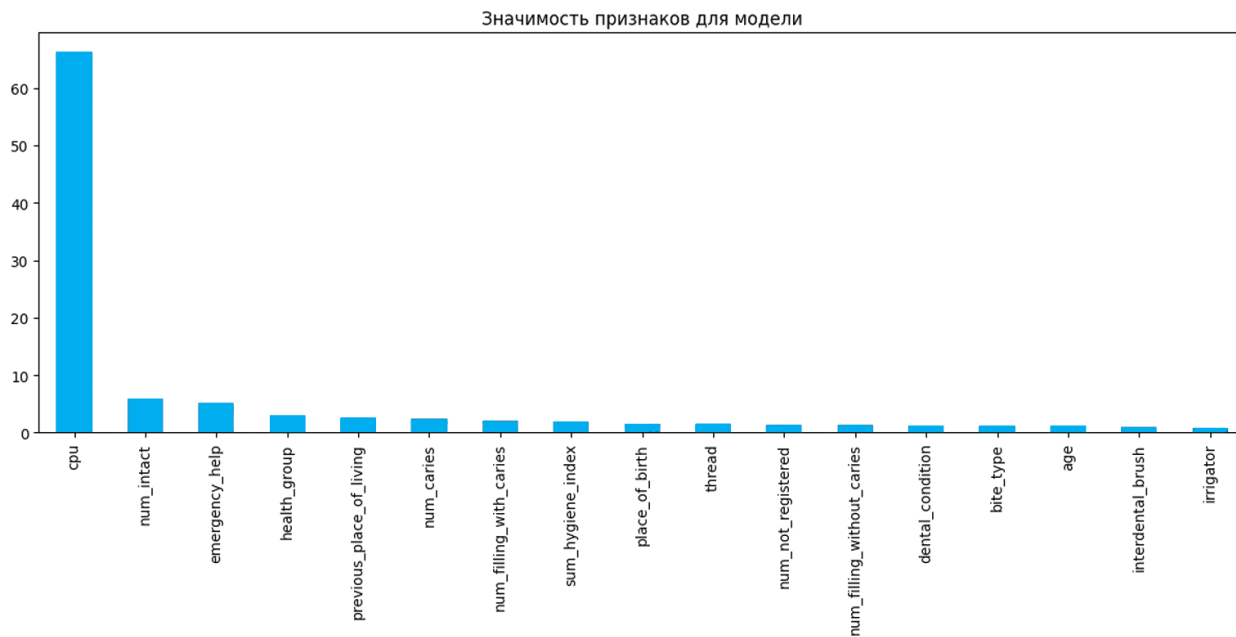


Рис. 2. Распределение признаков по значимости вклада в предсказательной модели, %

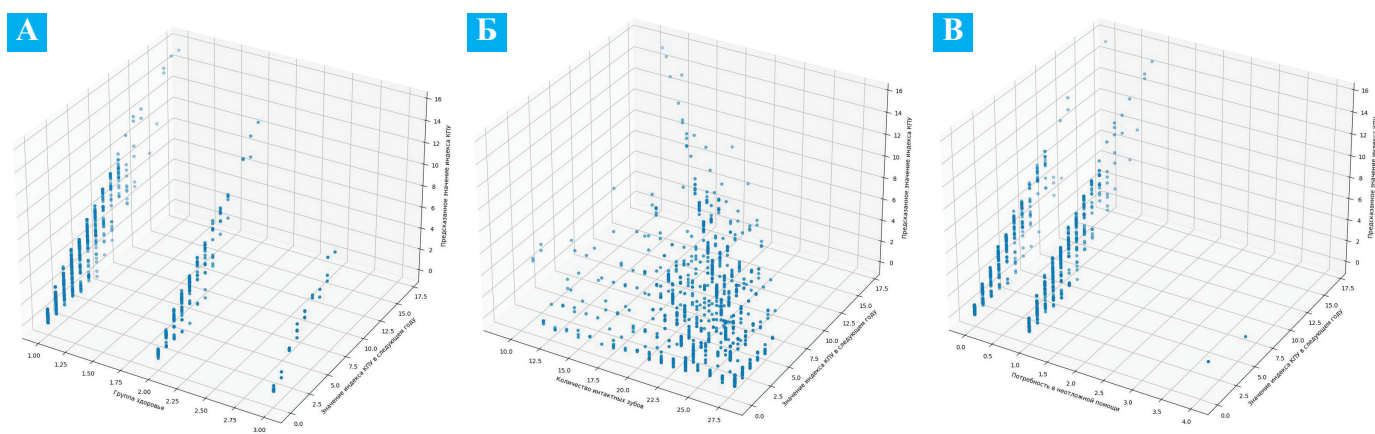


Рис. 3. Зависимость предсказанного и фактического индексов КПУ от основных доминирующих признаков: А – группы здоровья; Б – число здоровых зубов; В – медицинская помощь

В последующем для проведения расчетов прогнозирования использовали модель CatBoost как самую достоверную. При обучении модели выявили, что наиболее значимыми признаками для прогнозирования индекса КПУ были индекс КПУ за предыдущий год – 66.3%; число интактных зубов – 5.9%, потребность в неотложной медицинской помощи – 5.1%, группа состояния соматического здоровья – 3.0%; предыдущее место жительства до поступления в училище – 2.6%. Данные признаки вносят самый существенный вклад в предсказательную модель. Значимость всех признаков для модели представлена на рис. 2.

В дальнейшем провели сравнение предсказанного и реального индексов КПУ. Зависимость предсказаний представлена на рис. 3.

Таким образом, после обучения модели и интерпретации результатов выявлено, что наиболее значимые признаки, такие как число здоровых и кариозных зубов,

а также индекс КПУ за предыдущий год вносят существенный вклад в предсказательную модель. Напротив, признак места жительства воспитанников не вносит существенного вклада в решение прогностической задачи данной модели.

Заключение

Результаты эпидемиологического стоматологического обследования показали высокий уровень распространенности и интенсивности кариеса у воспитанников всех возрастов. Во всей популяции воспитанников 10–18 лет ($n = 3701$) распространенность кариеса составила 72.9% при интенсивности КПУ + кп = 3.96 ± 0.06 .

Индекс КПУ достоверно отличался у лиц, имеющих зубочелюстные аномалии, у лиц с различным уровнем гигиены полости рта, состоянием соматического здоровья, а также проводимыми лечебно-профилактическими мероприятиями.

Разработанная прогностическая модель на основе алгоритмов машинного обучения CatBoost имела самый высокий уровень точности предсказания ($R^2 = 0.82$). После обучения модели выявлено, что наиболее значимыми признаками, влияющими на уровень предсказания, являлись возраст воспитанников, число здоровых зубов и нуждаемость в неотложной медицинской помощи.

Данная модель реализуема в практической медицине и предназначена для врачей-стоматологов в целях принятия врачебных решений в рамках диспансерного наблюдения воспитанников и проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Кузьмина Э.М. Роль деятельности ВОЗ в оценке здоровья полости рта населения на основе мониторинга стоматологической заболеваемости // Dental Forum. – 2015. – № 1 – С. 2–4. [Kuzmina E.M. The role of the WHO in assessing the oral health of the population based on monitoring dental morbidity // Dental Forum. – 2015. – No 1. – P. 2–4. In Russian].
2. Кузьмина Э.М. и др. Тенденции распространенности и интенсивности кариеса зубов среди населения России за 20-летний период // Dental Forum. – 2020. – Т. 78. – № 3. – С. 2–8. [Kuzmina E.M. et al. Trends in the prevalence and intensity of dental caries among the population of Russia over a 20-year period // Dental Forum. – 2020. – V. 78. – No 3. – P. 2–8. In Russian].
3. Волошина И.М. и др. Кариес зубов высокой степени риска и комплаентность пациента // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 41–44. [Voloshina I.M. et al. High-risk dental caries and patient compliance // Endodontics Today. – 2020. – V. 18. – No 2. – P. 41–44. In Russian]. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-2-41-44.
4. Авраамова О.Г. и др. Оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у детей 10–12 лет с разной степенью интенсивности кариеса и уровнем резистентности эмали // Стоматология. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 82–85. [Avraamova O.G. et al. Evaluation of the effectiveness of therapeutic and preventive measures in children aged 10–12 years with different degrees of caries intensity and enamel resistance // Stomatologia. – 2023. – V. 102. – No 1. – P. 82–85. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat202310201182.
5. Кузьмина Э.М. и др. Стоматологическая заболеваемость населения России. – Москва: Практическая медицина. – 2019. – С. 303. [Kuzmina E.M. et al. Dental morbidity in the population of Russia. – Moscow: Practical medicine. – 2019. – P. 303. In Russian].
6. Модринская Ю.В. Модели оценки риска кариеса зубов: Стоматология вчера, сегодня, завтра: сборник научных трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию стоматологического факультета, Минск, 02–03 апреля 2020 г. / Под общей редакцией Т.Н. Тереховой. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2020. – С. 340–343. [Modrinskaya Y.V. Models for assessing the risk of dental caries: Dentistry Yesterday, Today, Tomorrow: collection of scientific papers of the jubilee scientific and practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of the dental faculty, Minsk, April 02–03, 2020 / Edited by T.N. Terekhova. – Minsk: Belarusian State Medical University, 2020. – P. 340–343. In Russian].
7. Солдатов А.Н. и др. База данных состояния стоматологического здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622392 РФ. № 2023622089; заявл. 03.07.2023; опублик. 13.07.2023. [Soldatov A.N. et al. Database of dental health status of students in general education institutions of the Ministry of Defense of Russia. Certificate on Official Registration of the Database RU 2023622022, published 20/06/2023. In Russian].
8. Prokhorenkova L. et al. CatBoost: unbiased boosting with categorical features // arXiv preprint arXiv:1706.09516v5. – 2017. DOI: 10.48550/arXiv.1706.09516.
9. Anghel A. et al. Benchmarking and optimization of gradient boosting decision tree algorithms // arXiv preprint arXiv:1809.04559. – 2018. DOI: 10.48550/arXiv.1809.04559.
10. Khoshgoftaar T.M. et al. An Empirical study of learning from imbalanced data using random forest: in proceedings of the 19th IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence (ICTAI 2007). – 2007. – V. 2. – P. 310–317. DOI: 10.1109/ICTAI.2007.46.
11. Liashchynskiy P. et al. Grid search, random search, genetic algorithm: a big comparison for NAS // arXiv preprint arXiv:1912.06059. – 2019. DOI: 10.48550/arXiv.1912.06059.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ УМЕРЕННЫХ СТЕПЕНЕЙ ГИПОКСИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИМИ ЖЕНСКОГО ПОЛА В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

А.А. Благинин*, Т.А. Лапшина, Ю.А. Емельянов, Д.В. Баковец, Е.А. Дудина
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

MODERATE HYPOXIA TOLERANCE BY MILITARY FEMALES IN DIFFERENT PHASES OF THEIR OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE

A.A. Blaginin*, T.A. Lapshina, Yu.A. Emelyanov, D.V. Bacovets, E.A. Dudina
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

*E-mail: tanyaleningrad@bk.ru

Аннотация

В настоящее время во многих странах женщины служат в качестве боевых пилотов. В Российской Федерации набор женщин в Краснодарское высшее военное авиационное училище летчиков имени Героя Советского Союза А.К. Серова осуществлялся с 2017 по 2022 г. В связи с этим актуальным является изучение переносимости женщинами факторов полета, в том числе гипоксии. В настоящий момент нет данных о том, что женщины переносят гипоксию хуже мужчин. Однако нет исследований по изучению переносимости гипоксии в разные фазы овариально-менструального цикла (ОМЦ). **Цель исследования** – изучение переносимости умеренных степеней гипоксии военнослужащими женского пола в разные фазы ОМЦ. **Материалы и методы.** Изучение переносимости умеренных степеней гипоксии проводилось с помощью выполнения барокамерного подъема на высоту 5000 м с экспозицией 30 минут в периоды фолликулярной и лютеиновой фаз ОМЦ. В исследовании приняли участие 58 военнослужащих женского пола. С учетом протекания ОМЦ они были поделены на три группы: первая (n = 30) – с регулярным ОМЦ без предменструального синдрома; вторая (n = 19) – с регулярным ОМЦ с предменструальным синдромом; третья (n = 9) – принимающие комбинированные оральные контрацептивы. До, во время и после подъема регистрировали физиологические показатели (частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), процент насыщения крови кислородом (SatO₂)). **Результаты.** Переносимость умеренных степеней гипоксии во всех трех группах в разные фазы ОМЦ не различалась. Однако во второй группе лютеиновая фаза ОМЦ характеризовалась более высокими значениями ЧСС и более низкими значениями систолического АД и диастолического АД во время барокамерного подъема по сравнению с фолликулярной фазой ОМЦ, а также по сравнению с лютеиновой фазой ОМЦ в первой и третьей группах. **Заключение.** Военнослужащие женского пола всех трех групп хорошо переносят умеренные степени гипоксии вне зависимости от фазы ОМЦ.

Ключевые слова: военнослужащие женского пола, овариально-менструальный цикл, предменструальный синдром, умеренные степени гипоксии, артериальное давление.

Abstract

Currently, women serve as combat pilots in many countries. In the Russian Federation, the Krasnodar Higher Military Aviation School of Pilots named after the Hero of the Soviet Union A.K. Serov was recruiting women in 2017–2022. Numerous studies have not demonstrated any evidence that women tolerate hypoxia worse than men. However, there are no studies on the impact of cyclic hormonal changes at hypoxia tolerance in different phases of the ovarian-menstrual cycle. **Purpose.** To assess female servicemen tolerance to moderate forms of hypoxia in different phases of their ovarian-menstrual cycle. **Materials and methods.** Female tolerance to moderate hypoxia was assessed using pressure chamber lift to height 5000 m during 30 minutes at follicular and luteal phases of the ovarian-menstrual cycle (OMC). 58 female servicemen were enrolled in the trial. They were divided into three groups depending on their OMC course: Group 1 (n = 19) – regular OMC without premenstrual syndrome; Group 2 (n = 26) – regular OMC with premenstrual syndrome; Group 3 (n = 9) – participants who used per oral contraceptives. Physiological parameters (heart rate, blood pressure, saturation) were recorded before, during and after elevation. **Results.** Tolerance to moderate hypoxia in different OMC phases did not differ in all three groups. However, in Group 2, OMC luteal phase was characterized by higher heart rate during hyperbaric elevation compared to OMC follicular phase, as well as compared to OMC luteal phase in Groups 1 and 3. **Conclusion.** Female servicemen of all three groups have good tolerance to moderate forms of hypoxia, regardless of their OMC phase.

Keywords: female servicemen, ovarian-menstrual cycle, premenstrual syndrome, moderate degrees of hypoxia, blood pressure.

Ссылка для цитирования: Благинин А.А., Лапшина Т.А., Емельянов Ю.А., Баковец Д.В., Дудина Е.А. Переносимость умеренных степеней гипоксии военнослужащими женского пола в разные фазы овариально-менструального цикла. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 64–67.

Введение

Начиная с XX в. вследствие активной эмансипации женщин они все чаще выбирают военные профессии. Так, с 80-х гг. прошлого века в ВВС США начали служить женщины-пилоты, в том

числе и на боевых самолетах. В настоящий момент во многих странах Запада, Японии, Китая, Эфиопии военными самолетами управляют женщины. В Российской Федерации набор женщин в Краснодарское высшее военное авиационное училище летчи-

ков имени Героя Советского Союза А.К. Серова осуществлялся с 2017 по 2022 г., в связи с чем встал вопрос о переносимости женщинами факторов полета, в том числе гипоксии.

Исследования гендерных различий в восприимчивости к гипоксии начались еще в начале 20 века, когда М. Фиджеральд исследовала состав альвеолярного воздуха у местных жителей гор Колорадо и не обнаружила различий в содержании кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе мужчин и женщин [1]. 50 лет спустя исследования туристов в Непале на высоте 4000 м [2], альпинистов в Альпах на высоте 2800–5000 м [3] различий в восприимчивости к гипоксии у мужчин и женщин не выявили. В 1993 г. по данным исследования 3158 человек, пребывавших на высоте 1500–2500 м, было выявлено, что у женщин горная болезнь, возникающая в результате действия гипоксии при подъеме в горы, развивалась статистически значимо чаще, чем у мужчин [4]. В России в исследованиях гендерных особенностей реагирования на острое гипоксическое состояние отчетливых различий между мужчинами и женщинами не выявлено [5]. Однако во всех этих исследованиях не учитывали возможное влияние особенностей протекания овариально-менструального цикла (ОМЦ). Из многочисленных источников известно, что сами стероидные гормоны влияют на реактивность вегетативной и сердечно-сосудистой систем, висцеральную чувствительность и перистальтику желудочно-кишечного тракта [6–10]. Показано, что наиболее выражены эти влияния в лютеиновую фазу ОМЦ и они могут стать причиной возникновения предменструального синдрома [11].

Цель исследования – изучение переносимости умеренных степеней гипоксии военнослужащими женского пола в разные фазы ОМЦ.

Материалы и методы

Исследование проходило на кафедре авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В нем приняли участие 58 военнослужащих женского пола. Этическая экспертиза проведена независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие.

С учетом протекания ОМЦ они были поделены на три группы: первая (n=30) – женщины с регулярным ОМЦ без предменструального синдрома; вторая (n=19) – женщины с регулярным ОМЦ

с предменструальным синдромом; третья (n=9) – женщины, принимающие комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Во вторую группу вошли женщины с двумя и более симптомами предменструального синдрома, возникающими регулярно в лютеиновую фазу ОМЦ и полностью регрессирующими в период менструации [12].

Исследование переносимости умеренных степеней гипоксии в разные фазы ОМЦ у военнослужащих женского пола проводили на барокамерном комплексе пониженного давления (БКПД-5-1) путем подъема на высоту 5000 м и нахождения на ней в течение 30 минут. До подъема, на 1-, 10-, 20-, 30-й минутах и после подъема проводили регистрацию физиологических показателей (частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) методом Савицкого (тахосциллография), процент насыщения крови кислородом (SatO₂) методом транскутанной пульсоксиметрии) [13, 14].

Переносимость умеренных степеней гипоксии оценивали как пониженную при:

- наличии жалоб на слабость, головокружение, головную боль, чувство жара и испарины, потемнение в глазах;
- неадекватной реакции на высоту (резкое возбуждение или угнетение, затруднение речевого общения с врачом);
- необходимости подачи кислорода;
- резком увеличении ЧСС более чем на 40 уд/мин либо развитии брадикардии;
- повышении АД на 30 мм рт. ст. или снижении на 25 мм рт. ст. [13, 14].

Барокамерный подъем на высоту 5000 м в каждой группе проводили дважды: в фолликулярную фазу ОМЦ (на первый – шестой день после окончания менструации) и лютеиновую фазу ОМЦ (в течение последних семи дней до предполагаемой даты следующей менструации).

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

Результаты и обсуждение

Около 90% испытуемых во всех трех группах хорошо перенесли умеренные степени гипоксии (рис. 1).

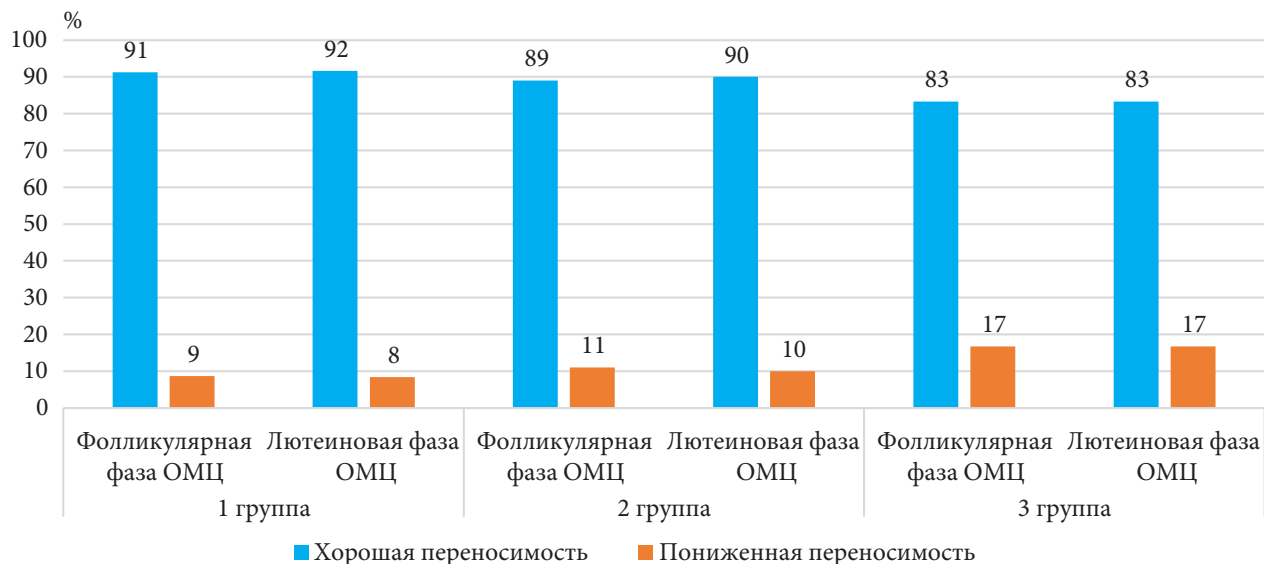
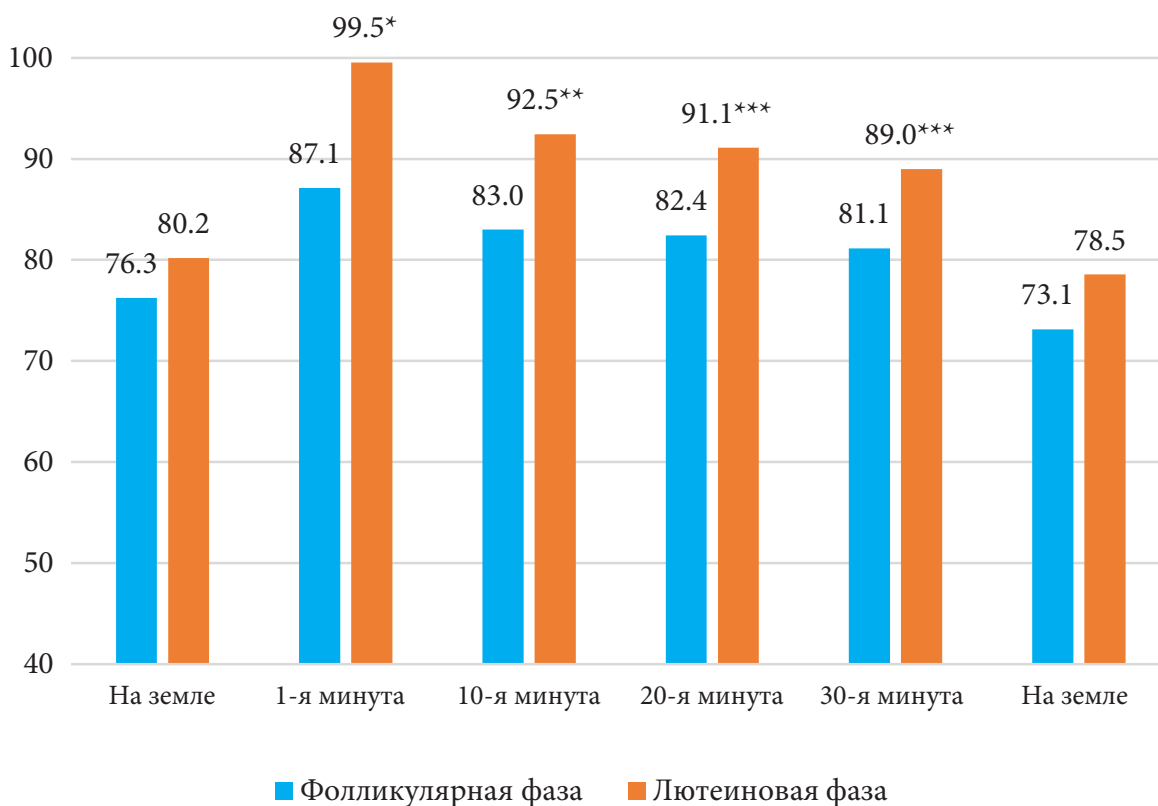


Рис. 1. Переносимость умеренных степеней гипоксии у военнослужащих женского пола в разные фазы овариально-менструального цикла



Примечание. * $p = 0.04$; ** $p = 0.03$; *** $p = 0.07$.

Рис. 2. Среднее значение ЧСС во время барокамерного подъема у военнослужащих женского пола с регулярным ОМЦ и предменструальным синдромом в разные фазы ОМЦ

Таблица 1

Динамика средних значений САД и ДАД во время действия умеренных степеней гипоксии у военнослужащих женского пола в разные фазы ОМЦ по группам, $M \pm m$

	Первая		Вторая		Третья	
	ФФ	ЛФ	ФФ	ЛФ	ФФ	ЛФ
<i>До пробы</i>						
САД	122.7 ± 1.7	121.8 ± 7.6	117.2 ± 3.5	119.9 ± 3.1	120.5 ± 3.7	122.8 ± 4.2
ДАД	76.2 ± 1.5	78.2 ± 2.9	77.9 ± 3.1	71.5 ± 2.4	78.1 ± 3.5	74.6 ± 3.9
<i>1-я минута</i>						
САД	114.4 ± 2.2	116.6 ± 3.3	117.5 ± 5.7	114.5 ± 3.2	111.7 ± 3.1	114.8 ± 2.9
ДАД	68.4 ± 2.2	66.4 ± 3.4	70.4 ± 3.0	63.7 ± 2.9 (p = 0.07)	66.6 ± 3.1	65.8 ± 2.3
<i>10-я минута</i>						
САД	109.6 ± 2.8	120.5 ± 10.4	112.5 ± 3.2	108.8 ± 3.8	110.5 ± 4.3	112.0 ± 4.1
ДАД	61.4 ± 3.6	68.7 ± 6.7	65.9 ± 4.4	56.4 ± 2.8 (p = 0.03)	67.2 ± 3.0	65.2 ± 4.5
<i>20-я минута</i>						
САД	111.7 ± 2.7	117.5 ± 9.2	116.1 ± 3.7	109.1 ± 3.8	123.0 ± 4.2	122.4 ± 4.1
ДАД	60.9 ± 2.7	69.1 ± 5.0	66.1 ± 4.5	57.9 ± 2.6 (p = 0.08)	71.3 ± 5.8	75.8 ± 4.1
<i>30-я минута</i>						
САД	111.9 ± 2.3	110.5 ± 3.8	116.3 ± 5.2	108.1 ± 3.7	106.5 ± 5.3	117.0 ± 3.3
ДАД	60.9 ± 2.4	59.1 ± 3.4	64.9 ± 4.0	57.5 ± 2.9 (p = 0.10)	78.2 ± 3.0	75.2 ± 5.5
<i>После пробы</i>						
САД	127.7 ± 3.0	126.8 ± 3.4	134.0 ± 4.1	125.8 ± 4.0	123.0 ± 4.2	122.4 ± 4.1
ДАД	59.4 ± 3.0	58.2 ± 2.6	66.6 ± 4.7	58.2 ± 3.6 (p = 0.10)	63.3 ± 3.8	61.8 ± 3.1

Примечание. Достоверность различий между значением ДАД в фолликулярную и лютеиновую фазы ОМЦ во второй группе 90% и более ($p \leq 0.10$); жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия; ЛФ – лютеиновая фаза; ФФ – фолликулярная фаза.

Статистически значимых различий по переносимости умеренных степеней гипоксии в разные фазы ОМЦ во всех трех группах не выявлено.

Во время проведения гипоксической пробы фиксировали физиологические показатели. Динамика SatO₂ в момент действия гипоксии во всех трех группах в разные фазы ОМЦ статистически значимо не различалась. Во второй группе ЧСС на 1-й и 10-й минутах различалась с достоверностью более 95%, а на 20-й и 30-й минутах – с достоверностью от 90 до 95% в лютеиновую фазу по сравнению с фолликулярной фазой ОМЦ (рис. 2). Перед подъемом и на 1-й минуте после него ЧСС во всех группах в разные фазы ОМЦ достоверно значимо не различалась.

Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД в разные фазы ОМЦ в 1-й и 3-й группах достоверно значимо не различались на всех этапах проведения пробы (табл. 1). Во второй группе среднее значение САД во время действия гипоксии было несколько ниже в лютеиновую фазу ОМЦ, однако статистической достоверности различия не достигли. Средние значения ДАД, так же как и САД, во второй группе были ниже в лютеиновую фазу ОМЦ. При этом на протяжении всего времени подъема и сразу после него достоверность различий достигала 90% и более.

Заключение

Переносимость умеренных степеней гипоксии не зависит от фаз ОМЦ. Также на переносимость не влияют наличие предменструального синдрома и прием КОК.

Однако лютеиновая фаза ОМЦ у военнослужащих женского пола с предменструальным синдромом характеризуется более высокими значениями ЧСС на протяжении всей пробы, при этом более низкими значениями САД и ДАД на протяжении всей пробы по сравнению с фолликулярной фазой ОМЦ. Вероятнее всего, подобная динамика физиологических показателей может быть связана с влиянием стероидных гормонов, концентрация которых выше в лютеиновую фазу ОМЦ у женщин с предменструальным синдромом по сравнению с женщинами без предменструального синдрома [11].

Литература

1. Fitzgerald M.P. et al. Further observations on the changes in the breathing and the blood at various high altitudes // *Proc Roy Soc London*. – 1914. – V. 88. – P. 248–258.
2. Hackett P.H. et al. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness // *Lancet*. – 1976. – V. 2. – P. 1149–1154.
3. Maggiorini M. et al. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps // *BMJ*. – 1990. – V. 30. – P. 853–854.
4. Honigman B.M.K. et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes // *Ann Intern Med*. – 1993. – V. 118. – No 8. – P. 587–592.
5. Кривошеков С.Г. и др. Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие // *Физиология человека*. – 2014. – Т 6. – № 40. – С. 34–45. [Krivoshhekov S.G. et al. Age, gender and individual typological features of the response to acute hypoxic exposure // *Human Physiology (Fiziologiya cheloveka)*. – 2014. – V. 6. – No 40. – P. 34–45. In Russian] DOI: 10.7868/8013116461406006X.
6. Girdler S.S. et al. Hemodynamic stress responses in men and women examined as a function of the female menstrual cycle // *Int. J. Psychophysiol*. – 1994. – V. 17. – P. 233–248.
7. Hastrup J.L. et al. Sex differences in cardiovascular stress responses: Modulation as a function of menstrual cycle phases // *J. Psychosomat. Res.* – 1984. – V. 28. – P. 475–483.
8. Heitkemper M.M. et al. Women with gastrointestinal symptoms: implications for nursing research and practice // *Gastroenterol. Nurs.* – 1993. – P. 226–232.
9. Mayer E.A. et al. Review article: Gender-related differences in functional gastrointestinal disorders // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 1999. – V. 13. – P. 65–69.
10. Mills P.J. et al. Menstrual cycle, race, and task recovery effects on blood pressure recovery from acute stress // *J. Psychosomat. Res.* – 1999. – V. 46. – P. 445–454.
11. Фрипту В.Г. и др. Взаимосвязь циклических изменений половых гормонов и вегетативных нарушений в развитии предменструальных симптомов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – Т. 15. – № 6. – С. 24–29. [Friptu V.G. et al. A relationship of cyclic changes in sexual hormones to vegetative disorders in the development of premenstrual symptoms // *Russ. Bull. Obstet.-Gynecol.* – 2015. – V. 15. – No 6. – P. 24–29. In Russian]. DOI: 10.17116/rosakush201515624-29.
12. Прилепская В.Н. и др. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция) // *Медицинский совет*. – 2020. – № 13. – С. 106–115. [Prilepskaya V.N. et al. Premenstrual syndrome: symptoms, diagnostic, phytotherapy (clinical lecture) // *Medical Council*. – 2020. – No 13. – P. 106–115. In Russian] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115.
13. Методики исследований в целях врачебно-лётной экспертизы: пособие для членов ВЛК / под общ. ред. Е.С. Бережнова, П.Л. Слепенкова. – Москва: Издательский дом академии им. Н.Е. Жуковского, 1995. – 455 с. [Research methods for the purposes of medical flight examination: a manual for members of the VLK / ed. E.S. Berezhnov, P.L. Slepencov. – Moscow: Publishing House of the Academy named after N.E. Zhukovsky, 1995. – 455 p. In Russian].
14. Голофеевский В.Ю. и др. Заболевания внутренних органов у летного состава: особенности диагностики и клиники, врачебная экспертиза, основы реабилитации: учебное пособие. – Санкт-Петербург: ВМедА, 2005. – 484 с. [Golofeevsky V.Yu. et al. Diseases of internal organs in aircrew: features of diagnostics and clinics, medical examination, basics of rehabilitation. Tutorial. – St. Petersburg: VMedA, 2005. – 484 p. In Russian].

РАЗНИЦА АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ У ЛИЦ РАЗЛИЧНОГО ТЕМПЕРАМЕНТА В УСЛОВИЯХ АРКТИКИ

А.М. Билый*, И.В. Баранов, Д.Д. Сардаров, Я.В. Баранов, М.А. Рыжиков, Р.В. Настаев, В.В. Жижин
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

VARIOUS ADAPTIVE CAPABILITIES OF PERSONS WITH DIFFERENT TEMPERAMENT TYPES IN THE ARCTIC SURROUNDING

A.M. Bily*, I.V. Baranov, D.D. Sardarov, Ya.V. Baranov, M.A. Ryzhikov, R.V. Nastaev, V.V. Zhizhin
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

*E-mail: bilyi_andrei@mail.ru

Аннотация

В настоящее время северные регионы России обретают новое значение в связи с развитием мировых хозяйственных, научных связей, в связи с чем уже в ближайшей перспективе возрастут роль и значение Северного морского пути и необходимость качественного отбора персонала в подобные морские выходы. **Цель исследования** – разработка и совершенствование направления оценки функционального состояния в северных широтах. **Материалы и методы.** Проведены натурные эксперименты по определению адаптивных возможностей у испытуемых с использованием теппинг-теста, методики САН (самочувствие, активность, настроение). **Результаты.** Выявлены лица с сильным, средним и слабым типами нервной системы: у лиц с сильным и средним типами адаптация к новым условиям окружающей среды вырабатывалась быстрее, нежели у лиц со слабым типом. **Заключение.** Показано, что стресс является фактором, оказывающим ведущее влияние на работоспособность членов экспедиции. Составлены рекомендации по отбору кандидатов в морские экспедиции для повышения коэффициента работоспособности.

Ключевые слова: Арктическая зона РФ, морской путь, адаптация, функциональное состояние, типы высшей нервной деятельности, функциональные системы, теппинг-тест, методика САН.

Abstract

Currently, the northern regions of Russia are gaining new importance because of the developing world economic and scientific cooperation. As a result, the role and significance of the Northern Sea Route will be expanding in the near future, and this will require quality-assured personnel screening. **Purpose.** To develop and to improve techniques for assessing the functional state of humans in the northern latitudes. **Materials and methods.** Field experiments were carried out to determine adaptive capabilities of the subjects using Tepping-test, SAN techniques. **Results.** Individuals with strong, medium and weak types of the nervous system were identified. Individuals with strong and medium types adapted to new environment quicker than individuals with weak type. **Conclusion.** Stress was found to be a factor which has a leading impact on working capacity of expedition members. Recommendations were made on how to properly select candidates for sea expeditions to increase the workability factor.

Keywords: Arctic, adaptation, functional state, types of higher nervous activity, functional systems, Tapping test, SAN method.

Ссылка для цитирования: Билый А.М., Баранов И.В., Сардаров Д.Д., Баранов Я.В., Рыжиков М.А., Настаев Р.В., Жижин В.В. Разница адаптивных возможностей у лиц различного темперамента в условиях Арктики. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 68–72.

Введение

Отличительной особенностью северных широт является резкое колебание величин метеорологических и геомагнитных факторов и ряда других параметров, которые предъявляют повышенные требования к функциональным системам организма [1]. В связи с этим существует необходимость объективной оценки функционального состояния и профессиональной работоспособности специалистов, пребывающих в подобных условиях среды [2]. По мнению большинства экспертов в области физиологии и гигиены труда, для оценки функциональных возможностей, работоспособности, а также для сохранения здоровья членов экспедиционных групп необходимо использовать современные специализированные информационно-диагностические комплексы. Однако ввиду особенностей работы на корабле возможный методический комплекс был сужен до максимально быстрых, простых в техническом плане, но ин-

формативных методик. Нами были использованы: теппинг-тест, методика САН, измерение артериального давления (АД). Использование данного комплекса психофизиологических методик позволяет характеризовать основные нейрофизиологические показатели человека. Исследования проводили по письменному добровольному информированному согласию [3].

Определяющий вклад в развитие учения об оценке функциональных систем (ФС) внесли отечественные физиологи. П.К. Анохин обосновал представление о том, что под ФС следует понимать такую динамическую организацию процессов и механизмов, которая отвечает запросам данного момента, обеспечивая организму тот или иной приспособительный эффект, и вместе с тем определяет потоки обратной результирующей афферентации, информирующей центральную нервную систему (ЦНС) о достаточности или недостаточности достигнутого приспособления. П.К. Анохин установил, что к ФС следует относить

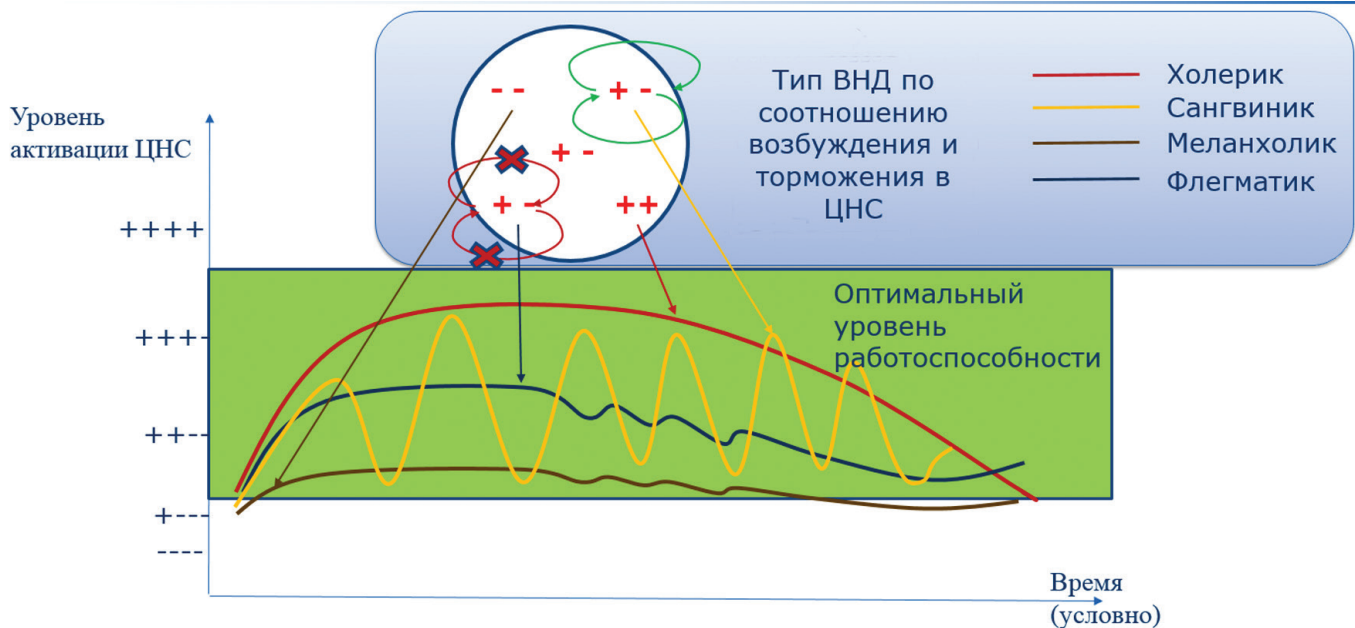


Рис. 1. Преимущественный тип поведения и уровень функционирования ЦНС

морфофункциональные структуры, реализующие деятельность, а ФС есть динамическая характеристика наличных, действующих физиологических систем в определенный промежуток времени [4].

На результаты исследования оказывает влияние тип нервной системы (НС) испытуемого. Сила НС (выносливость) была косвенно определена с помощью теппинг-теста. Изучение двигательных способностей для выяснения типологических особенностей проявления основных свойств НС крайне необходимо для прогнозирования успешности в трудовой деятельности человека. Для этого применяют теппинг-тест, или методику экспресс-диагностики свойств НС по психомоторным показателям Е.П. Ильина, который позволяет определить тип силы – слабости НС, выносливость и устойчивость личности к разнообразным продолжительным раздражителям.

Стоит отметить, что основным синонимом типа высшей нервной деятельности (ВНД) является темперамент. Выделяют четыре основных типа ВНД, а именно три сильных и один слабый. Немаловажно установить, что для психофизиологической оценки типа ВНД можно использовать ряд ключевых характеристик работы НС человека, такие как скорость образования условного рефлекса, то есть как быстро организм подстраивается к новым условиям окружающей среды; величина условного рефлекса (эффект), что указывает на объем компенсаторных изменений в работе систем организма. В свою очередь, величина тесно коррелирует с прочностью условного рефлекса, то есть тем, как долго он сохраняется в организме [5].

Сильный тип ВНД с преобладанием возбуждения ЦНС – сдержанный (по Гиппократу соответствует холерику), характеризуется наибольшей устойчивостью к стрессовым факторам [4]. Данный вид темперамента в рамках приведенных ранее критериев наиболее быстро адаптируется к окружающей среде, характеризуется большой величиной и прочностью компенсации.

Следующим видом ВНД является сильный уравновешенный инертный тип (по Гиппократу соответствует флегматику), имеет своей особенностью долгий, но менее продолжительный, чем у холерика, период адаптации, однако величина и прочность у него слабее, чем у первого.

Третьим типом ВНД является сильный уравновешенный подвижный (по Гиппократу соответствует сангвинику), про-

должает тенденцию сглаживания разности значений между скоростью, величиной и прочностью формируемых адаптационных изменений в организме.

Последним типом ВНД в списке основной классификационной парадигмы считается слабый тип (по Гиппократу соответствует меланхолику). Характеризуется низкой скоростью адаптации к быстро изменяющимся условиям окружающей среды. Данный тип темперамента медленно подстраивается под большинство новых изменений в среде его обитания, а также обладает низкими величиной и прочностью компенсаторных реакций.

Крайне редким является феномен диагностики какого-то определенного типа темперамента, чаще человек сочетает в себе черты различных основных типов, что затрудняет психофизиологическую оценку качеств индивида, а также изменяет кривую его адаптивных возможностей [6]. Индивидуальный стиль деятельности человека зависит от типа ВНД (рис. 1).

Главными особенностями поведенческих реакций холерика являются импульсивность и резкость в действиях. Также ему присущи прямолинейность, требовательность и нетерпимость в отношении окружающих. Холерик не принимает мнений, отличающихся от его собственного видения мира; склонен к выделению недостатков в поведении других людей, при этом отрицает их наличие у самого себя.

Сангвиникам свойственны энергичность, коммуникабельность, при этом они несобранные в своих мыслях. Частые желания изменения окружающей среды и требовательность к смене впечатлений, получению новых эмоций являются неотъемлемыми качествами данного типа ВНД. Склонны к переоценке своих возможностей, однако обладают гибким умом.

Ключевыми особенностями в поведенческих реакциях флегматика являются неторопливость, сдержанность, молчаливость, а также перманентность в настроении. Им свойственна независимость от оценки окружающих, в своих решениях; предпочитают постоянство условий окружающей среды. Как правило, они умеют ждать, то есть способны долгое время сопротивляться условиям, в которых живут, без развития адаптационных изменений в организме.

Заключительным из основных типов темпераментов человека является меланхолический. Такие люди, как правило, без-

Описательная статистика по теппинг-тесту (общая сумма всех касаний за весь период исследования для левой и правой руки)

Показатель	Среднее количество	Минимальное количество	Максимальное количество	Стандартное отклонение
Сумма касаний	1731.333	1509.000	2127.000	212.9795

вольны, застенчивы, не уверены в себе. Им также свойственна высокая зависимость от мнения окружающих, что указывает на выраженную зависимость от быстро меняющихся условий окружающей среды [7].

Цель исследования – оценить изменение психофизиологического статуса лиц, принимавших участие в научно-образовательной экспедиции «Арктический плавучий университет – 2022: меняющаяся Арктика».

Задачи исследования: 1) отбор испытуемых; 2) проведение практического этапа исследования; 3) обработка данных статистическими методами, формирование выводов.

Материалы и методы

Для выполнения исследований из состава научной экспедиции была отобрана группа добровольцев: шесть студентов мужского пола в возрасте от 18 до 24 лет, проживающих в северо-западной части России. Во время научно-образовательной экспедиции «Арктический плавучий университет – 2022: меняющаяся Арктика» все исследования производили по пять раз: в 1-, 3-, 10-, 20- и 22-й (заключительный) день [8]. На проведение исследования и использование этих данных у добровольцев экспедиционной группы было получено информированное согласие. Оценка динамики психофизиологического состояния испытуемых включала в себя: 1) оценку системы кровообращения с помощью измерения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС); 2) измерение роста, массы тела, вычисление индекса массы тела; 3) оценку психоэмоционального состояния испытуемых с помощью опросника «Самочувствие, активность, настроение» (САН); 4) оценку типа ВНД с применением теппинг-теста.

Определение силы НС происходило с помощью теппинг-теста на основании подсчета общего количества касаний за весь период исследований правой и левой рукой. Данный тест основан на определении вида НС (сильный, средний, средне-слабый, слабый) на основе выносливости, то есть величины условного рефлекса. В данном исследовании был использован аппаратно-программный комплекс, в котором исследуемые в течение 30 секунд на каждую руку наносили на экран максимально возможное количество касаний. По результатам теста строили график, каждый из четырех типов которых свидетельствует о соответствующем виде НС. Стоит отметить, что методика учитывает равномерность этого графика на протяжении всего времени исследования, а не количество самих касаний, что индивидуально для каждого исследуемого. Считается, что сила и выносливость НС тесно коррелируют с типами ВНД, в связи с чем можно экстраполировать результаты, полученные с использованием теппинг-теста, на разновидности темперамента и делать в дальнейшем выводы о выносливости лиц с различным характером. Это позволяет заранее проводить тщательный отбор с использованием данного теста с помощью определения лиц с лучшими адаптивными возможностями (соответственно, более приспособленных) [9]. Полученные результаты были обработаны статистическими методами с помощью программы MS Excel (Microsoft, США).

Результаты

Анализ полученных данных позволил выявить среди испытуемых участников с сильным типом ВНД (соответствует показателям выше 1731 + 212) – два человека, со средним типом

ВНД – два человека и со слабым типом ВНД – два человека (табл. 1).

Резко изменившиеся условия окружающей среды негативно влияют на организм неадаптированного человека, что заставляет включаться компенсаторные механизмы, размер которых определяется величиной имеющейся адаптации. До развития новой адаптации организм истощает свои ресурсы, что вредит здоровью человека. Все эти изменения можно наблюдать на примере сердечно-сосудистой системы. В результате ее исследования показано, что на пятом этапе исследования показатели АД и ЧСС возросли у всех испытуемых по сравнению с показателями на остальных этапах (рис. 2, табл. 2).

Это свидетельствует о нарастании признаков утомления. Более выражено увеличение показателей ЧСС у лиц со слабым типом ВНД, что показательно в рамках изучения характеристик, свойственных этому типу темперамента, а также высокой устойчивостью к окружающим раздражителям у лиц с сильным типом ВНД (рис. 3).

В рамках данного исследования довольно показательным является изменение АД у испытуемых, что демонстрирует явление компенсаторного периода (см. рис. 2).

В настоящей статье приведены значения изменений уровня АД у слабого (см. рис. 3) и сильного типов (рис. 4) ВНД, которые показывают, что резкое повышение уровня АД у всех

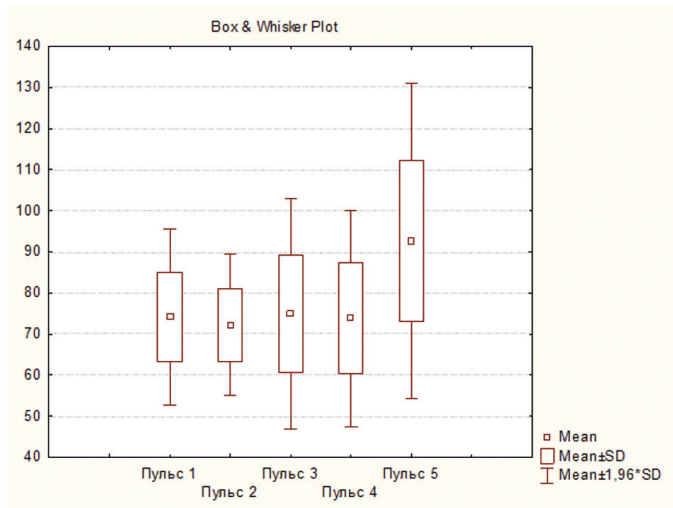


Рис. 2. Динамика изменения пульса за период исследования

Таблица 2

Оценка значимости различий значений пульса по периодам исследования

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	p
Пульс 1	74.16667	10.92551	
Пульс 5	92.66667	19.63331	0.031962
Пульс 2	72.16667	8.77306	
Пульс 5	92.66667	19.63331	0.014486
Пульс 3	75.00000	14.33876	
Пульс 5	92.66667	19.63331	0.029352
Пульс 4	73.83333	13.43751	
Пульс 5	92.66667	19.63331	0.036501

Таблица 3

Различия между группами с сильным и слабым типами ВНД

Показатель	Среднее значение для сильного типа ВНД	Среднее значение для слабого типа ВНД	p
Настроение 2	6.267	4.25	0.037672
Настроение 4	6.667	3.85	0.002195
Активность 5	5.367	3.9	0.017947
Настроение 5	6.567	4.6	0.032108
Пульс 5	77	111	0.05
САД 5	114.333	131	0.000691
ДАД 5	60.333	72	0.023333
ЛР1_6	29	23.5	0.00708
ЛР4_6	25.667	19.5	0.048418
ЛР5_Ут	0.828	0.944	0.016961

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛР – левая рука при выполнении Теттинг-теста, первая цифра – этап исследования – вторая квадрат, в котором были касания (шестой – это последний квадрат в серии исследования); ЛР5_Ут – расчет показателя утомления по методике Теттинг-теста на пятом этапе.

испытуемых обусловлено повышением последнего у меланхоликов. Это доказывает, что компенсаторный период у слабого типа темперамента меньше, то есть он имеет низкие величины и прочность адаптивных реакций. График изменения уровня АД у сильного типа демонстрирует, что условия окружающей среды незначительно изменили работу функциональных систем данной группы лиц и компенсаторные возможности сильного типа ВНД преобладают над слабым.

Далее оценивали психическое состояние как показатель величины и скорости образования новой адаптации с использованием методики САН с помощью опроса исследуемого и последующей оценки его эмоционально-психического состояния. Из названия методики (САН – самочувствие, активность, настроение) можно сделать вывод, что скорость адаптации будет тем выше, чем лучше было состояние исследуемых, то есть лица, которые быстрее адаптировались, будут чувствовать себя лучше, нежели все остальные. Анализ результатов бланковой методики САН также показал снижение показателей активности и настроения у лиц со слабым типом ВНД (рис. 5), что свидетельствует о высокой зависимости меланхоликов от условий обитания, в особенности от резких изменений этих условий. Графики рис. 5 и 6, а также данные табл. 3 демонстрируют зависимость изменения показателей методики от времени нахождения испытуемых в подобных условиях, однако данные изменения САН у сильного типа показывают, что адаптивный период у них прошел быстрее, чем у меланхоликов. Разность полученных значений у сильного и слабого типов ВНД говорит о том, что лица с сильным типом темперамента быстрее адаптируются к новым условиям, а значит, быстрее включаются в работу на новом месте [10].

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости корректировки существующих методик отбора в морские экспедиционные, а также иные группы. Существующих методик обследования, основанных на оценке физического состояния, недостаточно в вопросе изучения объема работоспособности. Необходимо вводить исследование типа ВНД кандидатов в морские экспедиции в качестве обязательного критерия, осуществляя дальнейший отбор в пользу сильного типа ВНД.

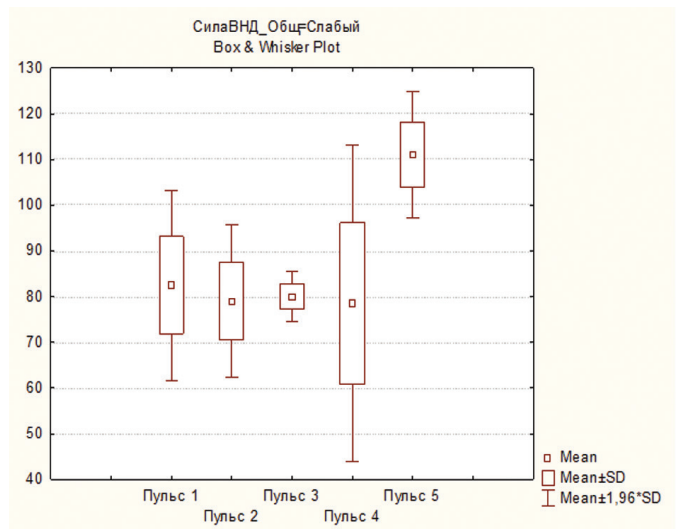


Рис. 3. Изменение показателей пульса по этапам исследования у группы со слабым типом ВНД

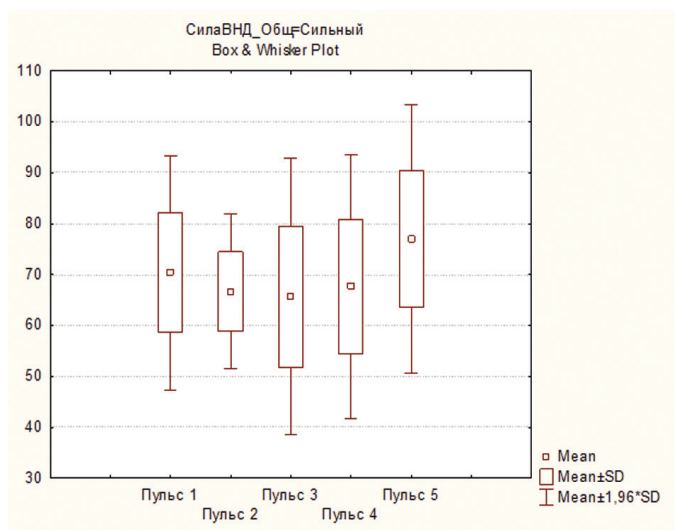


Рис. 4. Изменение показателей пульса по этапам исследования у группы с сильным типом ВНД

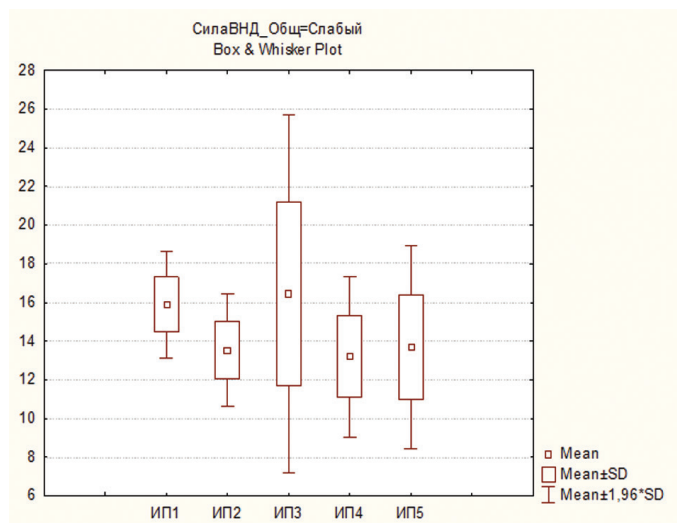


Рис. 5. Изменение интегрального показателя по методике САН по этапам исследования у группы со слабым типом ВНД

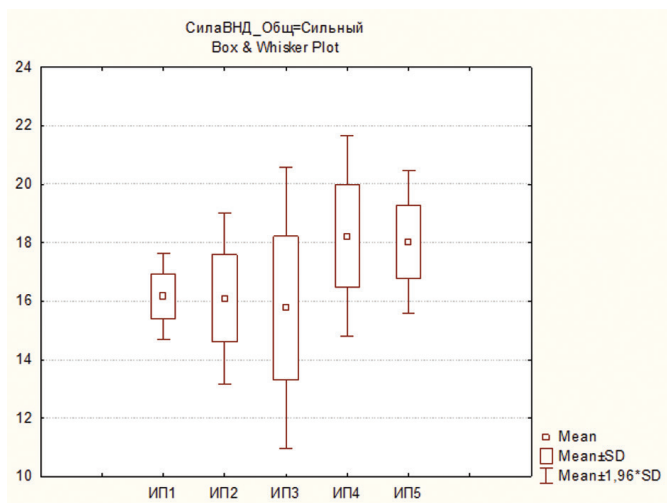


Рис. 6. Изменение интегрального показателя по методике САН по этапам исследования у группы с сильным типом ВНД

Выводы

В целом отмечалось напряжение процессов адаптации к окончанию похода у всех респондентов, что отражалось в значимом увеличении пульса на пятом этапе (на 22-й день) исследования по отношению ко всем остальным этапам исследования (1-, 3-, 10-, 20-й дни исследования).

Наиболее устойчивыми к условиям данной экспедиции в северных широтах оказались испытуемые с сильным типом ВНД, что проявилось как в реакции системы кровообращения (АД, ЧСС), так и в показателях методики САН (активность, настроение).

При отборе наиболее адаптируемых людей с сильным типом ВНД в подобные экспедиции с экстремальными условиями окружающей среды обитания необходимо использовать методики для определения типов ВНД.

Литература

1. Гудков А.Б. и др. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов севера: обзор литературы // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 12–17. [Gudkov A.B. et al. Ecological and physiological characteristics of climatic factors in the north, literature review // Human Ecology. – 2012. – No 1. – P. 12–17. In Russian].
2. Акимов А.К. и др. О состоянии и проблемах законодательного обеспечения реализации основ государственной политики Российской Федерации, стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года. О состоянии и проблемах законодательного обеспечения научной деятельности Российской Федерации в Антарктике: ежегодный доклад (монографический сборник) за 2020 год. – Москва, 2021. [Akimov A.K. et al. On the state and problems of legislative support for the implementation of the fundamentals of State Policy of the Russian Federation, the development Strategy of the Arctic Zone of the Russian Federation and ensuring national security for the period until 2035. On the state and problems of legislative support for scientific activities of the Russian Federation in Antarctica. Annual report (monographic collection) for 2020. – Moscow, 2021. In Russian].
3. Маслов Н.Б. и др. Концептуальные подходы к оценке функционального состояния специалистов в процессе их профессиональной деятельности // Экология челове-

ка. – 2012. – № 4. – С. 16–24. [Maslov N.B. et al. Conceptual approaches to assessing the functional state of specialists in the process of their professional activities // Human Ecology. – 2012. – No 4. – P. 16–24. In Russian].

4. Анохин П.К. Общая теория функциональных систем организма // Прогресс биологической и медицинской кибернетики. – Москва, 1974. – С. 52–108. [Anokhin P.K. General theory of functional systems of the body // Progress of biological and medical cybernetics. – Moscow, 1974. – P. 52–108. In Russian].
5. Лытаев С.А. и др. Психофизиология: учебное пособие. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. – 256 с. [Lytayev S.A. et al. Psychophysiology: textbook. – St. Petersburg: SpetsLit, 2018. – 256 p. In Russian].
6. Овчинников Б.В. и др. Практическая психогигиена: учебно-методическое пособие. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. – 127 с. [Ovchinnikov B.V. et al. Practical psychohygiene: educational and methodological manual. – St. Petersburg: SpetsLit, 2017. – 127 p. In Russian].
7. Ставцева А.А. и др. Определение типов высшей нервной деятельности у человека // Инновационные процессы в современной науке: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, 15 апреля 2017 г., Прага / под общей редакцией А.И. Востретьова. – Москва: Научно-издательский центр «Мир науки». – 2017. – С. 35–42. [Stavtseva A.A. et al. Determination of types of higher nervous activity in humans // Innovation processes in modern science: materials of the International (correspondence) scientific and practical conference, April 15, 2017, Prague / ed. A.I. Vostretsov. – Moscow: Scientific Publishing Center “World of Science”. – 2017. – P. 35–42. In Russian].
8. Сысоев В.Н. и др. Оценка динамики функционального состояния оператора как фактора прогноза его работоспособности в период смены // Профессиональная надежность персонала ядерного оружейного комплекса: сборник трудов круглых столов Международного военно-технического форума «Армия-2021». – 2021. – Т. 2. – С. 47–49. [Sysoyev V.N. et al. Assessment of the dynamics of the operator's functional state as a factor in predicting his performance during the shift // Professional reliability of personnel of the nuclear weapons complex: collection of proceedings of round tables of the International Military-Technical Forum “Army-2021”. – 2021. – V. 2. – P. 47–49. In Russian].
9. Нопин С.В. и др. Теппинг-тест как показатель эффективности, силы и выносливости нервной системы у спортсменов различных видов спорта // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 2 (19) – С. 86–91. [Nopin S.V. et al. Tapping test as an indicator of the effectiveness, strength and endurance of the nervous system in athletes of various sports // Modern issues of biomedicine. – 2022. – T. 6. – No 2 (19) – P. 86–91. In Russian].
10. Катаев А.А. и др. Связь между субъективными и объективными оценками функционального состояния человека (апробация методики экспресс-оценки уровня стрессированности) // Вестник психофизиологии. – 2017. – № 2. – С. 62–67. [Katayev A.A. et al. The relationship between subjective and objective assessments of a person's functional state (approbation of a method for express assessment of the level of stress) // Bulletin of psychophysiology. – 2017. – No 2. – P. 62–67. In Russian].

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ В УСЛОВИЯХ ПРЕБЫВАНИЯ В САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ. Лекция. Часть 2

Т.И. Грушина¹, А.И. Уянаева¹, В.В. Жаворонкова², И.Э. Мусаев^{3,4*}

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

² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

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

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Одинцово

REHABILITATION OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS IN SANATORIUM AND RESORT INSTITUTIONS IN RUSSIA. Lecture. Part 2

T.I. Grushina¹, A.I. Uyanaeva¹, V.V. Zhavoronkova², I.E. Musaev^{3,4*}

¹ Moscow Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

² Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Volgograd, Russia

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

⁴ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, FMBA of Russia, Odintsovo, Russia

*E-mail: tgmi97@yandex.ru

Аннотация

Статья является продолжением материала, опубликованного в предыдущем номере журнала. Описаны методы реабилитации онкологических больных в условиях санаторно-курортных учреждений, дано обоснование использования ароматерапии, минеральных вод, спелеотерапии, преформированных физических факторов.

Ключевые слова: реабилитация, онкологический больной, ароматерапия, спелеотерапия, преформированные физические факторы.

Abstract

This article continues to discuss the topic of the article published in the previous issue. In the present article, one can find description of rehabilitation techniques applied to oncologic patients in sanatoriums and health-resorts. The authors background application of mineral waters, aromatherapy, speleotherapy, preformed physical factors in this group of patients.

Keywords: rehabilitation, cancer patient, aromatherapy, speleotherapy, preformed physical factors.

Ссылка для цитирования: Грушина Т.И., Уянаева А.И., Жаворонкова В.В., Мусаев И.Э. Реабилитация больных со злокачественными опухолями в условиях пребывания в санаторно-курортных учреждениях России. Лекция. Часть 2. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 73–76.

Санаторно-курортное лечение включает, помимо природных лечебных факторов, соблюдение санаторного режима, диетотерапию и преформированные физические факторы.

Организация лечебного питания в санаторно-курортных организациях осуществляется в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации. Следует учитывать, что у онкологических больных потребность в белке – 1.5 г/кг массы тела в сутки, а энергетическая ценность пищи должна составлять 25–30 ккал/кг в сутки [1]. Рекомендуется вносить в рацион для некоторых категорий онкологических больных следующие изменения. У больных раком желудка необходимо избегать молочных блюд, сладостей, раздражающих продуктов, горячих и холодных блюд, использовать с приемом пищи вязкие пищевые добавки (пектин и т.п.) и отдельно употреблять теплую жидкую и твердую пищу. Больным

колоректальным раком при постколэктомическом синдроме или синдроме низкой передней резекции прямой кишки показано ограничение легкоусвояемых углеводов и продуктов, содержащих в больших количествах триптофан, красного мяса и продуктов с низким содержанием клетчатки и пищевых волокон [2].

Природные и искусственно приготовленные минеральные воды используют непосредственно из водоносного горизонта на курорте или из промышленно разлитых минеральных вод. Рекомендуются способы их использования по профилю патологии: внутреннее назначение – пероральный прием, ингаляции, полоскания, трансанальная и др., ирригация (орошение, промывание полого органа), а также наружное назначение в виде ванн, SPA-процедур.

При реабилитации больных раком желудка с постгастрорезекционными расстройствами авторы данного исследова-

ния использовали минеральные воды: сульфатно-хлоридно-натриево-магниевая; сульфатно-магниево-кальциевая и углекислая гидрокарбонатно-сульфатно-кальциево-натриевая; хлоридно-сульфатно-натриево-калиево-магниевая вода со средней минерализацией [3–5]. В результате курсового перорального приема минеральных вод частота постгастрорезекционных расстройств снизилась в 3.8 раза, показатели работоспособности повысились в 3.1 раза [4]. При реабилитации больных раком молочной железы использовали питьевую природную углекислую гидрокарбонатную натриевую минеральную воду пятигорского источника с минерализацией 7.6 г/л. Было установлено, что курсовое потребление минеральной воды улучшало иммунный статус больных, а число рецидивов основного заболевания уменьшилось на 20% [5]. При реабилитации больных дифференцированным раком щитовидной железы успешно использовали природные питьевые минеральные воды: «Эссенуки новая» (гидрокарбонатно-сульфатно-хлоридная натриевая, минерализация 4.6 г/л), «Эссенуки № 4» (гидрокарбонатно-хлоридно-натриевая, минерализация 8.0 г/л) и «Горячий ключ» (гидрокарбонатно-натриевая, минерализация 1.5 г/л) [6].

Ароматерапия в виде ингаляций, местного применения, ванн может быть частью оздоровительных мероприятий. Для этого эфирные масла различными способами извлекаются из частей растений: цветов, коры, стебля, листьев, корней, плодов. О механизмах действия ароматерапии до сих пор нет окончательного мнения. При лечении заболеваний используется антиоксидантное, противовоспалительное, иммуностимулирующее, седативное, обезболивающее, противоотечное, муколитическое действие различных эфирных масел [7, 8]. Что касается онкологии, то в экспериментальной работе было доказано прямое цитотоксическое (повреждающее) действие некоторых из 485 эфирных масел на клеточные линии аденокарциномы, карциномы толстой кишки, рака молочной железы, острой миелогенной лейкемии человека [9]. «По ряду показателей эфирные масла можно рассматривать как модуляторы-адаптогены, которые изменяют стационарное состояние защитных систем биологического объекта в сторону повышения их устойчивости к воздействию повреждающих факторов» [9].

Бальнеотерапию, нейроэндокринные и иммунные эффекты которой являются важными биологическими механизмами эффективности реабилитации [10], рекомендуется проводить в виде изотермических общих и местных вихревых ванн (пресные, хвойные, кислородные, ароматические) и душей (циркулярный, пылевой, дождевой). Онкологическим больным строго противопоказаны:

- 1) ванны минеральные – мышьяковистые;
- 2) ванны минерально-газовые – радоновые (из воды естественных радоновых источников или пресной воды, насыщенной радоном) [11] и сероводородные.

В обзоре [12] описаны исследования с противоречивыми H_2S -опосредованными эффектами: противоопухолевым действием и, напротив, способностью к усилению пролиферации и миграции опухолевых клеток, а также опухолевому ангиогенезу. Окончательного решения по этому вопросу пока не существует, поэтому на сегодняшний день не рекомендуют: ванны газовые – углекислые; ванны ароматические – скипидарные; горячие (выше 40 °С) ванны, души, укутывание; паровые бани, суховоздушные (жаровоздушные) бани, суховоздушные радоновые ванны; общие контрастные ванны, вибрационные ванны; горячие и очень горячие термальные минеральные источники.

Спелеотерапия в природных условиях проводится в пещерах, гротах, шахтах, залегающих в различных горно-геологических пластах. В зависимости от особенностей вещественного состава горных пород и отложений [13] в них формируется определенная спелеосреда, например, калийного рудника (минерал сильвинит) или каменно-соляной шахты (минерал галит). Для карстовых (размытых природными водами горных пород) соляных пещер характерны умеренно пониженная температура, низкая относительная влажность и малая скорость движения воздуха, высокая аэроионизация воздушной среды от γ - и β -излучения природного радионуклида калий-40 (^{40}K), входящего в состав природного калия [14], отсутствие аллергенов и патогенной микрофлоры, повышенное содержание углекислого газа и аэрозолей хлорида натрия и калия.

При искусственном формировании спелеосреды (искусственных спелеокамерах) имеет значение химический состав использованных соляных материалов. Так, в спелеокамере, стены которой облицованы блоками минерала сильвинита (смесь минералов галита, сильвина, карналлита с примесью различных элементов), условия близки к микроклимату калийных рудников [15].

Радиоактивный газ радон непрерывно образуется в процессе природного радиоактивного распада урана, присутствующего во всех скальных массивах, горных породах, видах почв. Наиболее высокие уровни его концентрации и дочерних продуктов наблюдаются в пещерах и шахтах, в приземном слое воздуха (радон тяжелее воздуха), воде из подземных источников, неветилируемых / плохо вентилируемых помещениях и зависят от геологических особенностей местности. Один из видов спелеотерапии – это радоновая спелеотерапия в радоновых пещерах/штольнях, где основным действующим фактором является α -излучение радона и его короткоживущих дочерних продуктов распада. Причем в некоторых пещерах содержание радона значительно превышает разрешенные нормы радиационной безопасности. Существуют литературные данные о потенциальном влиянии длительного применения радона на развитие рака легкого, базальноклеточной карциномы и острого миелолейкоза у детей, а также смертность от злокачественных опухолей головного мозга. Для его нехронического воздействия и при низких концентрациях радиоактивности, а именно радонотерапии, эпидемиологические данные по оценке риска развития злокачественного новообразования отсутствуют [16–18].

При реабилитации онкологических больных назначение спелеотерапии должно быть строго персонализированным и полностью обоснованным. Для каждой внутренней среды используемой для спелеотерапии пещеры/штольни/камеры необходимо регулярно проводить исследование аэроионов и природных радионуклидов с учетом установленных санитарно-гигиенических нормативов и норм радиационной безопасности [19]. Не рекомендуется использовать спелеотерапию в природных условиях или в искусственных спелеокамерах с повышенным относительно естественного радиационным фоном и/или выходящим за пределы норм радиационной безопасности.

На основе собственных многолетних исследований и утвержденных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ можно рекомендовать для реабилитации онкологических больных третьей клинической группы методы физиотерапии, относящиеся к преформированным физическим факторам и не ухудшающие показатели выживаемости больных раком молочной железы стадий I–III Б,

колоректальным раком, раком тела матки и раком шейки матки стадий I–II, костными саркомами (остеогенной саркомой, хондросаркомой, паростальной саркомой), раком предстательной железы. К таким методам относятся пневматическая компрессия отечной конечности, низкочастотная электротерапия, низкоинтенсивная лазерная терапия, низкочастотная низкоинтенсивная магнитотерапия, ингаляционная (небулайзерная) терапия, ударно-волновая терапия [20–22].

Накоплен опыт использования некоторых физических факторов в комплексном санаторно-курортном лечении онкологических больных третьей клинической группы.

У больных раком желудка в результате кинезотерапии, магнитолазерной терапии, КВЧ-терапии и приема природной минеральной воды значительно уменьшились постгастро-резекционные расстройства [23, 24].

Санаторно-курортная реабилитация больных раком молочной железы с использованием общих ванн индифферентной температуры, гидрокинезотерапии, занятий в бассейне, мануального лимфодренажного массажа привела к более высокой частоте возобновления ими профессиональной деятельности по сравнению с контрольной группой больных [25, 26].

Комплексная реабилитация онкогинекологических больных репродуктивного возраста включала транскраниальную электротерапию, бальнеотерапию (четырёхкамерные ванны), КВЧ-терапию, лечебное плавание в бассейне и терренкур [27]. У больных было отмечено снижение уровня нейровегетативных расстройств на 22.5% ($p < 0.05$) с сохранением эффекта в течение года. При санаторно-курортном лечении онкогинекологических больных с уродинамическими осложнениями гистерэктомии [28] с успехом использовали терренкур, упражнения для мышц тазового дна в спортзале и в бассейне, пелоидотерапию (внутриполостные грязевые тампоны), электростимуляцию мышц тазового дна.

Сведений о санаторно-курортной реабилитации больных раком предстательной железы в доступной литературе не было обнаружено. Предположительно можно говорить об обоснованности назначения больным: диетотерапии при заболеваниях мужских половых органов с адекватным употреблением кальция и витамина D, минеральных питьевых лечебных вод, общих хлоридных натриевых ванн 20–30 г/л индифферентной температуры, восходящего душа на область промежности с давлением 1–1.5 атм. (100–150 кПа) [29], общеукрепляющей лечебной гимнастики, упражнений с отягощением и упражнений для мышц тазового дна, терренкура, занятий/плавания в бассейне.

Следует отметить, что в РФ профильных санаториев для реабилитации онкологических больных нет. Но на сайтах санаториев можно встретить объявления с формулировками типа: «Лечение онкозаболеваний в санатории» или «Санаторий для лечения онкологических заболеваний», что вводит в заблуждение как врачей, так и больных. Поэтому рекомендуется отразить соответствующие изменения на всех онлайн-платформах на основании вышеописанных положений с указанием разработанных программ санаторно-курортной реабилитации больных третьей клинической группы с включением имеющихся в конкретном санатории природных лечебных факторов с их точным дозированием, а также преформированных физических факторов по существующим методикам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clinical Nutrition*. – 2017. – V. 36. – P. 11–48.
2. Balhareth A. et al. Impact of physical activity and diet on colorectal cancer survivors' quality of life: a systematic review // *World J. Surg. Oncol.* – 2019. – V. 17. – No 1. – P. 153. DOI: 10.1186/s12957-019-1697-2.
3. Кучерова Т.Я. и др. Современные технологии медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня основания Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии. – Томск, 2017. – С. 53–58 [Kucherova T.Ya. et al. Modern technologies of medical rehabilitation and sanatorium-resort treatment. Materials of the Russian scientific and practical conference dedicated to the 95th jubilee of Tomsk scientific research institute of balneology and physiotherapy. – Tomsk, 2017. – P. 53–58. In Russian].
4. Владимиров В.И. и др. Питьевые минеральные воды в восстановительном лечении онкологических больных // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2004. – № 4. – С. 16. [Vladimirov V.I. et al. Drinking mineral waters in the rehabilitation treatment of cancer patients problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. – 2004. – V. 4. – P. 16–18. In Russian].
5. Gnatyshak A.I. Rehabilitation of patients with stomach cancer at health resorts // *Voprosy onkologii*. – 1983. – V. 29. – No 12. – P. 36–40.
6. Родионова В.А. и др. Реабилитация больных раком щитовидной железы с использованием питьевых минеральных вод в санаторно-курортных условиях // *Вопросы онкологии*. – 2018. – № 4. – С. 198. [Rodionova V.A. et al. Rehabilitation of patients with thyroid cancer using drinking mineral waters in sanatorium conditions // *Oncology issues (Voprosy onkologii)*. – 2018. – V. 4. – P. 198. In Russian].
7. Babar A. et al. Essential oils used in aromatherapy: a systemic review // *Asian Pacific J. Tropic. Biomed.* – 2015. – V. 5. – No 8. – P. 601–611. DOI: 10.1016/j.apjtb.2015.05.007.
8. Паштецкий В.С. и др. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве: обзор // *Таврический вестник аграрной науки*. – 2018. – № 1 (13). – С. 18–40. [Pashtetsky V.S. et al. The use of essential oils in medicine, aromatherapy, veterinary medicine and plant growing: review // *Taurida Herald of the Agrarian Sciences*. – 2018. – No 1 (13). – P. 18–40. In Russian].
9. Ювс Г.В. и др. Действие эфирных масел на клеточные линии: справочные материалы. – Чебоксары, 2020. – 95 с. [Yuvs G.V. et al. The effect of essential oils on cell lines: reference materials. – Cheboksary, 2020. – 95 p. In Russian].
10. Gálvez I. и др. Balneotherapy, immune system, and stress response: a hormetic strategy? // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – V. 19. – No 6. – P. 1687. DOI: 10.3390/ijms19061687.
11. Maier A. et al. Radon exposure: therapeutic effect and cancer risk // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 22. – No 1. – P. 316. DOI: 10.3390/ijms22010316.

12. Viegas J. et al. Biological effects of thermal water-associated hydrogen sulfide on human airways and associated immune cells: implications for respiratory diseases // *Public Health*. – 2019. – V. 7. – P. 128. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00128.
13. Gomes C.S.F. et al. Health benefits and risks of minerals: bioavailability, bio-essentiality, toxicity, and pathologies // *Minerals *latu sensu* and Human Health*. – Cham: Springer, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-65706-2_4.
14. Черный К.А. Закономерности проявления и оценка основных параметров ионизирующего действия калийных солей // *Известия Тульского государственного университета. Науки о Земле*. – 2018. – № 4. – С. 115–126. [Cherny K.A. Regularities of manifestation and evaluation of the main parameters of the ionizing effect of potassium salts // *News of the Tula state university. Sciences of Earth*. – 2018. – V 4. – P. 115–126. In Russian].
15. Хохрякова В.П. Гигиенический способ оценки эффективности функционирования сильвинитовых сооружений // *Пермский медицинский журнал*. – 2017. – № 1. – С. 79–83. [Khokhryakova V.P. Hygienic method of evaluating the effectiveness of the functioning of silvinit structures // *Perm Medical Journal*. – 2017. – V. 1. – P. 79–83. In Russian].
16. Health effects of exposure to radon: BEIR VI. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. – Washington: The National Academies Press, 1999. – 592 pp. DOI: 10.17226/5499.
17. Kang J.K. et al. Health effects of radon exposure // *Yonsei Med J*. – 2019. – V. 60. – No 7. – P. 597–603. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.7.597.
18. Reddy A. et al. Residential radon exposure and cancer // *Oncol. Rev*. – 2022. – V. 16. – No 1. – P. 558. DOI: 10.4081/oncol.2022.558.
19. СанПиН 2.6.1.2800-10 «Требования радиационной безопасности при облучении населения природными источниками ионизирующего излучения». – Москва, 2011. [Sanitary and epidemiological rules and regulations 2.6.1.2800-10 “Radiation safety requirements for the exposure of the population to natural sources of ionizing radiation”. – Moscow, 2011. In Russian].
20. Грушина Т.И. и др. Ударно-волновая терапия в онкологии: *in vitro, in vivo*, реабилитация // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2022. – Т. 99. – № 3. – С. 58–65. [Grushina T.I. et al. Shock wave therapy in oncology: *in vitro, in vivo*, rehabilitation // *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy*. – 2022. – V. 99. – No 3. – P. 58–65. In Russian]. DOI: 10.17116/kurort20229903158.
21. Грушина Т.И. и др. Пилотное исследование онкологической безопасности экстракорпоральной ударно-волновой терапии постмастэктомической лимфедемы у больных раком молочной железы // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2022. – Т. 99. – № 6. – С. 22–26. [Grushina T.I. et al. Pilot study of oncological safety of extracorporeal shock wave therapy for post-mastectomy lymphedema in patients with breast cancer // *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy*. – 2022. – V. 99. – No 6. – P. 22–26. In Russian]. doi: 10.17116/kurort20229906122.
22. Грушина Т.И. и др. Физиотерапия при реабилитации больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии // *Физиотерапевт*. – 2023. – № 4. – С. 70–78. DOI: 10.33920/med-14-2304-08. [Grushina T.I. et al. Physiotherapy in rehabilitation of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy // *Physiotherapist*. – 2023. – No 4. – P. 70–78. In Russian].
23. Gnatyshak A.I. Rehabilitation of patients with stomach cancer at health resorts // *Problems in Oncology*. – 1983. – V. 29. – No 12. – P. 36–40.
24. Ефименко Н.В. и др. КВЧ-терапия в комплексном курортном лечении больных, перенесших операции по поводу раннего рака желудочно-кишечного тракта // *Медицинская технология. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2011. – № 1. – С. 46–50. [Efimenko N.V. et al. EHF-therapy in complex resort treatment of patients who have undergone surgery for early cancer of the gastrointestinal tract // *Medical technology. Problems of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. – 2011. – No 1. – P. 46–50. In Russian].
25. Mourgues C. et al. Positive and cost-effectiveness effect of spa therapy on the resumption of occupational and non-occupational activities in women in breast cancer remission: a French multicentre randomised controlled trial // *Eur. J. Oncol. Nurs*. – 2014. – V. 18. – No 5. – P. 505–511. DOI: 10.1016/j.ejon.2014.04.008.
26. Худоев Э.С. и др. Климатотерапия в послеоперационной реабилитации на курорте больных с новообразованиями молочной железы // *Курортная медицина*. – 2021. – Т. 2. – С. 107–115. [Khudoev E.S. et al. Climatotherapy in postoperative rehabilitation at the resort of patient with breast neoplasms // *Resort medicine*. – 2021. – V. 2. – P. 107–115. In Russian]. DOI: 10.51871/2304-0343_2021_2_107.
27. Molchanov S.V. et al. Efficiency of rehabilitation procedures after anti-tumor treatment of reproductive-aged oncological patients. Materials of 15th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). – Berlin, 2007. – P. 425.
28. Павлов В.Н. и др. Реабилитация больных с урологическими осложнениями после радикальных операций на органах таза // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 619–622. [Pavlov V.N. et al. Rehabilitation of patients with urological complications of radical surgery on pelvic organs // *Saratov J. Med. Sci. Res*. – 2009. – V. 5. – No 4. – P. 619–622. In Russian].
29. Кульчицкая Д.Б. и др. Санаторно-курортное лечение пациентов с хроническим простатитом // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2022. – № 1. [Kulchitskaya D.B. et al. Sanatorium-resort treatment of patients with chronic prostatitis // *J. New Med. Technol*. – 2022. – No 1. In Russian]. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-3-7.

МЕСТО ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В СТРУКТУРЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

М.С. Кочергина^{1*}, М.А. Самушия¹, Т.Г. Диланян², С.В. Юренева², В.В. Титова¹, Е.Ю. Харитоненкова¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

THE ROLE OF PSYCHOPATHOLOGY IN PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

M.S. Kochergina^{1*}, M.A. Samushiya¹, T.G. Dilanyan², S.V. Yureneva², V.V. Titova¹, E.Yu. Kharitonenkova¹

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

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

*E-mail: mariakochergina.s@gmail.com

Аннотация

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – симптомокомплекс, характеризующийся ранним истощением овариального резерва и развитием аменореи у женщин в возрасте до 40 лет, а также повышением уровня гонадотропных гормонов и снижением концентрации эстрадиола. ПНЯ, несомненно, является не только патофизиологической проблемой, но и оказывает существенное влияние на психоэмоциональное состояние женщин, а также снижает качество жизни пациенток. В последние годы возрастает интерес к изучению роли психогенного фактора в качестве пускового механизма ПНЯ и его влияния на течение болезни в целом.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, преждевременная яичниковая недостаточность, психические расстройства.

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is a group of symptoms caused by precocious depletion of follicular pool resulting in amenorrhea, increased levels of gonadotropins and decreased levels of estrogen in women before the age of 40. Being a pathophysiological problem, POI undoubtedly has a large impact on patients' psychological well-being and reduces their quality of life. Lately, a great interest to understanding the role of psychological stress and mental disorders as a POI trigger, as well as their impact at the disease course has been evidently seen.

Keywords: premature ovarian insufficiency, premature ovarian failure, mental disorders.

Ссылка для цитирования: Кочергина М.С., Самушия М.А., Диланян Т.Г., Юренева С.В., Титова В.В., Харитоненкова Е.Ю. Место психической патологии в структуре преждевременной недостаточности яичников. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 77–81.

Введение

Распространенность преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) в общей популяции женщин составляет 3.7% [1, 2]. По данным исследований, у женщин старше 30 лет ПНЯ встречается в 100 раз чаще, чем у женщин моложе 20 лет [3]. Ранняя яичниковая недостаточность чаще встречается среди афроамериканок (1.4%) и женщин, принадлежащих к испанской этнической группе (1.4%), и в наименьшей степени распространена среди женщин азиатской группы (0.5%) [4]. Спорadicкое развитие идиопатической ПНЯ наблюдается в 81–87.3% случаев, семейная агрегация – в 12.7–19% [5].

Преждевременное истощение овариального резерва является предиктором женского бесплодия, а также угрожающей социально-демографической проблемой. Частота встречаемости бесплодия в браках в России составляет 16% с тенденцией к дальнейшему росту; женское бесплодие – 45% [6]. Дополнительный вклад также вносит современная тенденция к изменению репродуктивного поведения в сторону позднего деторождения и материнства [7]. Согласно исследованиям, полученным Федеральной службой государственной статисти-

стики, демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется сниженной рождаемостью и повышением естественной убыли населения. Распространенность психических расстройств, в первую очередь относящихся к тревожно-депрессивному спектру, у пациенток с ПНЯ, по мнению исследователей, составляет 67% [8]. Сопутствующая психическая патология неблагоприятно влияет на качество жизни пациенток [9–11]. Не исключено, что дальнейшее ухудшение психического благополучия женщин с ПНЯ впоследствии может потребовать госпитализации в стационар и оформления больничного листа нетрудоспособности. По сведениям Федеральной службы государственной статистики, в 2020 г. число случаев временной нетрудоспособности в связи с психическими заболеваниями и расстройствами поведения составило 87 512 случаев (1 936 623 дня временной нетрудоспособности в год). Психические расстройства являются тяжелым бременем не только для самих пациенток, но и для общества в целом вследствие прямых и косвенных экономических затрат на здравоохранение, социальное обеспечение и потери производительности [12]. Вышеуказан-

ные аспекты определяют необходимость более детального изучения подходов к диагностике и лечению пациенток, страдающих ПНЯ и сопутствующей психической патологией.

Согласно рекомендациям Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)) [13], диагноз ПНЯ выставляется при наличии олиго- или аменореи в течение не менее четырех месяцев, повышении уровня фолликулостимулирующего гормона выше 25 МЕ/л в плазме крови дважды с интервалом в четыре недели. Клинически данное расстройство проявляется генитоуринарным менопаузальным синдромом, диспареунией и снижением либидо, а также вазомоторными расстройствами в виде «приливов» и повышенным потоотделением в ночное время. Преждевременная менопауза ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15], сахарного диабета второго типа [16], снижения плотности костной ткани [14], нарушения липидного профиля и развития метаболического синдрома [15]. ПНЯ является мультифакториальным заболеванием, к основным причинам развития симптомокомплекса относят генетические, аутоиммунные, ятрогенные и метаболические механизмы, однако, несмотря на достижения современных методов диагностики, в структуре заболевания превалирует идиопатическая форма.

Психические расстройства как фактор развития преждевременной недостаточности яичников

Психогенный фактор, сопряженный со стрессовыми событиями, является одним из ключевых в развитии множества расстройств, в том числе сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [18, 19]. Известно, что хронические психоэмоциональные нагрузки наряду с депрессивной симптоматикой вызывают изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В ответ на стрессовый стимул в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секретируется кортикотропин-релизинг-гормон, который, достигнув гипофиза, стимулирует высвобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ, в свою очередь, вызывает секрецию кортизола в коре надпочечников. Кортизол способен подавлять активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси вследствие воздействия на глюкокортикоидные рецепторы гипофиза и гипоталамуса. Отсутствие адекватного уровня гонадотропинов приводит к снижению продукции эстрадиола и формированию незрелых фолликулов [20]. Эта взаимосвязь была также изучена на животных: на мышинной модели была показана возможность влияния стрессового фактора (акусто-оптико-электрическая стимуляция) на развитие ПНЯ у мышей [21]. Имеются данные о том, что психологический стресс наряду с тревожными и депрессивными расстройствами [22, 23] ответственен за накопление активных форм кислорода и снижение активности антиоксидантных белковых систем (супероксидной дисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и пр.), что в совокупности приводит к оксидативному стрессу в тканях яичника, нарушению фолликулогенеза и апоптозу фолликулярных ооцитов [20, 24]. В исследовании J. Sun и соавт. женщины сообщали о длительной подверженности стрессу в связи с повышенными нагрузками на работе и проблемами в семейной жизни, а также о нарушениях сна с трудностями засыпания и частыми пробуждениями в период перед установлением диагноза ПНЯ [25]. В исследовании A.A. Allshouse и соавт. проводили анкетирование женщин с ПНЯ, по результатам

которого у 43% респондентов в анамнезе наблюдался депрессивный эпизод; при этом у 26% женщин депрессивная симптоматика предшествовала установлению диагноза на более чем пять лет [26].

Психические расстройства, обусловленные преждевременной недостаточностью яичников

Яичниковая недостаточность приводит к снижению синтеза половых гормонов. Эстроген играет ключевую роль в широком спектре нейромедиаторных процессов головного мозга, взаимодействуя главным образом с серотониновой, дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерными системами [27, 28]. Эстроген модулирует нейронную дифференцировку, нейровоспаление, обладает нейропротективным эффектом и улучшает нейропластичность клеток головного мозга [29]. В головном мозге эстрогеновые рецепторы обнаруживаются в областях, отвечающих за запоминание и память: в префронтальной коре, гиппокампе, амигдале, задней поясной извилине [30]. Таким образом, дефицит эстрогена, обусловленный ПНЯ, может приводить к формированию когнитивной недостаточности. Дефицит эстрогена замедляет метаболические процессы в головном мозге вследствие снижения выработки нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) и экспрессии протеинкиназы C, что повышает риск развития нейродегенеративных расстройств в будущем [31]. По итогам лонгитудинального исследования выяснилось, что у женщин с ПНЯ степень выраженности снижения когнитивных функций коррелирует с уровнем эстрогена [32]. Результаты исследования R. Bove и соавт., проводившегося среди группы женщин с хирургически обусловленной менопаузой, определили взаимосвязь между ранним возрастом наступления менопаузы и повышенным риском развития болезни Альцгеймера [33].

Эстроген также способен подавлять активность моноаминовой оксидазы, ответственной за утилизацию нейротрансмиттеров [34]; схожим механизмом действия обладают некоторые группы антидепрессантов. В условиях резкого снижения уровня эстрогена существует вероятность развития тревожно-депрессивных расстройств. По данным кросс-секционного исследования, ПНЯ повышает риск развития депрессивных и тревожных расстройств в течение жизни (отношение шансов – 3.33 и 4.89 соответственно) [35]. Согласно данным, полученным в работе P.J. Schmidt и соавт., распространенность расстройств аффективного спектра, в частности большого депрессивного эпизода, среди женщин с ПНЯ значительно превосходит такие параметры у женщин общей популяции (67 и 24.9% соответственно) [8]. Было также обнаружено, что у 73.6% пациенток депрессивная симптоматика устанавливалась в период нарушения менструального цикла, то есть в начальной стадии дисфункции яичников до непосредственного обращения к врачу [8].

Важной особенностью эстрогена является его способность модулировать чувствительность и количество дофаминовых D₂-рецепторов [36], что наделяет его некоторым антипсихотическим эффектом. Адекватная концентрация эстрогена в плазме крови снижает риск экзакербации заболевания у женщин с шизофренией [37]. В отличие от мужчин, у женщин наблюдается пик заболеваемости шизофренией в возрасте 45–54 лет в связи со вступлением в менопаузу и снижением модулирующего действия эстрогена на D₂-рецепторы [38]. Кроме того, у женщин с шизофренией выраженность пси-

хотических симптомов непосредственно коррелирует с менструальным циклом и уровнем половых гормонов [39], что было описано еще R. Krafft-Ebing в монографии *Psychosis menstrualis* [40].

Гормональный дисбаланс, возникающий в условиях яичниковой недостаточности, сопровождается снижением полового влечения и возбуждения, затруднением достижения оргазма и диспареунией [41]. В отличие от женщин в физиологической менопаузе, у пациенток с ПНЯ реже развивается атрофический вагинит [41], что, по-видимому, объясняется сохранностью уротелия. Несмотря на это, многие пациентки с ПНЯ остаются не удовлетворены качеством своей половой жизни [42].

Преждевременная недостаточность яичников как психогенный фактор развития психических расстройств

В рамках обсуждения ПНЯ клиницистами часто упускается из виду стрессогенное влияние семантики диагноза на психическое благополучие пациенток. Тревожно-депрессивная симптоматика может быть связана не только с переживаниями о собственном соматическом состоянии, но и с проблемами в репродуктивной сфере у женщин, желающих завести ребенка. Возможность наступления спонтанной беременности у женщин с ПНЯ достаточно низкая и составляет около 5% [43] без обращения к вспомогательным технологиям, стимулирующим активность яичников и повышающим шансы естественного зачатия [44]. Исследование K.L.M. Liao и соавт. показало, что среди пациенток с ПНЯ большая удовлетворенность качеством жизни была у женщин, имевших партнера и успевших родить ребенка до истощения фолликулярного резерва [10]. Невозможность самостоятельного зачатия часто воспринимается как жизненный кризис и по эмоциональной насыщенности сопоставима с тяжелыми травматическими событиями [45]. В период переживаний по поводу infertility женщины часто испытывают чувство шока, отрицания и злости с присутствием идей самообвинения, малоценности [46]. Риск развития депрессивного расстройства у бесплодных женщин варьирует в пределах 20–40%, что превышает показатели женщин репродуктивного возраста в общей популяции [47]. Тревожные расстройства также широко распространены среди женщин с бесплодием. Исследователи предполагают, что распространенность тревожных расстройств среди женщин, использующих вспомогательные репродуктивные технологии, составляет 23.2% [48]. Согласно проведенному исследованию [11], женщины с преждевременной менопаузой также высказывали обеспокоенность по поводу остеопороза (79%), повышения массы тела (73%), раннего старения (61%) и потери женственности (56%); интересно отметить, что страх преждевременной смерти был наиболее низким (12%).

Лечение

В качестве лечения пациенткам с ПНЯ показана гормональная заместительная терапия (ГЗТ) на срок нормальной продолжительности репродуктивного периода – до 50 лет. Целью ГЗТ является поддержание нормального уровня эстрогена в плазме крови ради предотвращения развития последствий, связанных с гипоестрогенией. Терапия ГЗТ у пациенток с ПНЯ несколько отличается от применения ГЗТ у женщин перименопаузального возраста. Молодым женщинам чаще требуется назначение эстрадиола в более высокой дозе, чем в старшей возрастной группе [49, 50].

В сочетании с терапией эстрогенами назначается прогестин для защиты эндометрия у женщин с интактной маткой [50]. ГЗТ достоверно уменьшает выраженность вазомоторных симптомов, а также улучшает функционирование мочеполового тракта. Имеются исследования, согласно которым ГЗТ положительно влияет на нарушения сна [51]. Добавление дигидроэпиандростерона к схеме лечения ГЗТ оказывает положительный эффект на сниженное либидо, тревожно-депрессивные симптомы у женщин в период менопаузы [52]. Напротив, имеются исследования, в которых терапия ГЗТ больших ПНЯ с аугментацией физиологическими дозами андростерона не дали значимых результатов в субъективной оценке пациентками качества жизни [53].

Данные о влиянии ГЗТ на психопатологическую симптоматику противоречивы. Исследование С. Menezes и соавт. указывает, что распространенность депрессии среди больных ПНЯ, получающих ГЗТ, соответствует таковой среди женщин с нормально функционирующими яичниками [54]. В то же время из двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [55] следует, что результаты превентивной ГЗТ менопаузальной депрессии у женщин с эутимитическим аффективным фоном в течение года показали большую эффективность в сравнении с таковыми в группе пациенток, получавших плацебо. Предположительно ГЗТ оказывает эффект лишь в тех случаях депрессий, когда они непосредственно связаны с гипоестрогенией.

Исследования в области применения психотропных средств в лечении психических расстройств у пациенток с ПНЯ ограничены. Согласно рандомизированному исследованию [56], ГЗТ в комбинации с антидепрессантом флуоксетином у женщин с постменопаузальной депрессией дала более обнадеживающие результаты (по итогам тестирования НАМ-D) по сравнению с таковыми у пациенток, получавших только ГЗТ. Большинство исследователей рекомендует назначение комбинированной ГЗТ и психотропных средств в лечении менопаузальных депрессий [57, 58].

Заключение

Психическая патология при преждевременной недостаточности яичников достаточно разнообразна. Стоит отметить, что в контексте ПНЯ наблюдаются усложнение психопатологической симптоматики ввиду травматичности диагноза и дополнительного влияния гипоестрогении на психический статус больных, а также варьирование степени выраженности психопатологических феноменов в соответствии с возрастом пациенток.

Литература

1. Li M. et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *Climacteric*. – 2023. – V. 26. – No 2. – P. 95–102. DOI: 10.1080/13697137.2022.2153033.
2. Golezar S. et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis // *Climacteric*. – 2019. – V. 22. – No 4. – P. 403–411. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738.
3. Дубкова Е.А. и др. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на уровень антимюллерова гормона в патогенезе преждевременного истощения яичников // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2014. – № 3. – С. 75. [Dubkova E.A. et al. Influence of combined oral contraceptives on the hormone anti-mullerian level in pathogenesis of premature

- deterioration of ovaries // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2014. – No 3. – P. 75. In Russian].
4. Luborsky J.L. et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition // *Human Reproduction*. – 2003. – V. 18. – No 1. – P. 199–206. DOI: 10.1093/humrep/deg005.
 5. Van Kasteren Y.M. et al. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? // *Human Reproduction*. – 1999. – V. 14. – No 10. – P. 2455–2459. DOI: 10.1093/humrep/14.10.2455.
 6. Семенова Е.В. и др. Этиология женского бесплодия // *Современные проблемы медицины и естественных наук*. – 2018. – С. 79–83. [Semenova E.V. et al. Etiology of female infertility // *Modern problems of medicine and natural science*. – 2018. – P. 79–83. In Russian].
 7. Машина М.А. и др. Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции // *Лечащий врач*. – 2014. – № 12. – С. 22–22. [Mashina M.A. et al. Problems of changing reproductive behavior and implementation of reproductive function // *Lechaschi vrach*. – 2014. – No 12. – P. 22–22. In Russian].
 8. Schmidt P.J. et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – V. 96. – No 2. – P. E278–E287. DOI: 10.1210/jc.2010-0613.
 9. Mann E. et al. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey // *Climacteric*. – 2012. – V. 15. – No 5. – P. 481–489. DOI: 10.3109/13697137.2011.647841.
 10. Liao K.L.M. et al. Premature menopause and psychosocial well-being // *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. – 2000. – V. 21. – No 3. – P. 167–174. DOI: 10.3109/01674820009075624.
 11. Deeks A.A. et al. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects // *Climacteric*. – 2011. – V. 14. – No 5. – P. 565–572. DOI: 10.3109/13697137.2011.566390.
 12. Домнина О.Л. и др. Анализ экономической значимости психических расстройств // *Научные проблемы водного транспорта*. – 2018. – No 56. – С. 139–148. [Domnina O.L. et al. Analysis of economic significance of mental disorders // *Russian Journal of Water Transport*. – 2018. – No 56 – P. 139–148. In Russian].
 13. Eshre Guideline Group on POI et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // *Human Reproduction*. – 2016. – V. 31. – No 5. – P. 926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.
 14. Yorgun H. et al. The cardiovascular effects of premature ovarian failure // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – V. 168. – No 1. – С. 506–510. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.197.
 15. Podfigurna-Stopa A. et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2016. – V. 39. – P. 983–990. DOI: 10.1007/s40618-016-0467-z.
 16. Anagnostis P. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Endocrinology*. – 2019. – V. 180. – No 1. – P. 41–50. DOI: 10.1530/EJE-18-0602.
 17. Lana M.B.P. et al. What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma // *Gynecological Endocrinology*. – 2010. – V. 26. – No 10. – P. 755–759. DOI: 10.3109/09513590.2010.487599.
 18. Pimple P. et al. Psychological distress and subsequent cardiovascular events in individuals with coronary artery disease // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – V. 8. – No 9. – P. e011866. DOI: 10.1161/JAHA.118.011866.
 19. Tsolaki M. et al. Severe psychological stress in elderly individuals: a proposed model of neurodegeneration and its implications // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. – 2009. – V. 24. – No 2. – P. 85–94. DOI: 10.1177/1533317508329813.
 20. Prasad S. et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome // *Journal of Biomedical Science*. – 2016. – V. 23. – P. 1–5. DOI: 10.1186/s12929-016-0253-4.
 21. Wang X.F. et al. Biological mechanisms of premature ovarian failure caused by psychological stress based on support vector regression // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – V. 8. – No 11. – P. 21393.
 22. Fedoce A.G. et al. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? // *Free Radical Research*. – 2018. – V. 52. – No 7. – P. 737–750. DOI: 10.1080/10715762.2018.1475733.
 23. Palta P. et al. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies // *Psychosomatic medicine*. – 2014. – V. 76. – No 1. – P. 12. DOI: 10.1097/PSY.000000000000009.
 24. Shi Y.Q. et al. Premature ovarian insufficiency: a review on the role of oxidative stress and the application of antioxidants // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – V. 14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1172481.
 25. Sun J. et al. Chronic and cumulative adverse life events in women with primary ovarian insufficiency: an exploratory qualitative study // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – V. 13. – P. 856044. DOI: 10.3389/fendo.2022.856044.
 26. Allshouse A.A. et al. Evidence for prolonged and unique amenorrhea-related symptoms in women with premature ovarian failure/primary ovarian insufficiency // *Menopause*. – 2015. – V. 22. – No 2. – P. 166–174. DOI: 10.1097/GME.0000000000000286.
 27. Colzato L.S. et al. Effects of estrogen on higher-order cognitive functions in unstressed human females may depend on individual variation in dopamine baseline levels // *Frontiers in Neuroscience*. – 2014. – V. 8. – P. 65. DOI: 10.3389/fnins.2014.00065.
 28. Almey A. et al. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females // *Hormones and Behavior*. – 2015. – V. 74. – P. 125–138. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.06.010.
 29. Jacobs E. et al. Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – V. 31. – No 14. – P. 5286–5293. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6394-10.2011.
 30. McEwen B.S. et al. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms // *Behavioral neuroscience*. – 2012. – V. 126. – No 1. – P. 4. DOI: 10.1037/a0026708.
 31. Brinton R.D. et al. Perimenopause as a neurological transition state // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2015. – V. 11. – No 7. – P. 393–405. DOI: 10.1038/nrendo.2015.82.

32. Farrag A.F. et al. Effect of surgical menopause on cognitive functions // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2002. – V. 13. – No 3. – P. 193–198. DOI: 10.1159/000048652.
33. Bove R. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women // *Neurology*. – 2014. – V. 82. – No 3. – P. 222–229. DOI: 10.1212/WNL.000000000000033.
34. Holschneider D. P. et al. Tissue-specific effects of estrogen on monoamine oxidase A and B in the rat // *Life Sciences*. – 1998. – V. 63. – No 3. – P. 155–160. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00255-0.
35. Xi D. et al. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *Archives of Women's Mental Health*. – 2023. – V. 26. – No 1. – P. 1–10. DOI: 10.1007/s00737-022-01289-7.
36. Riecher-Rössler A. et al. Schizophrenia and oestrogens: is there an association? // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 1993. – V. 242. – P. 323–328. DOI: 10.1007/BF02190244.
37. Seeman M.V. The role of estrogen in schizophrenia // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 1996. – V. 21. – No 2. – P. 123.
38. Häfner H. et al. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 1993. – V. 23. – No 4. – P. 925–940. DOI: 10.1017/s0033291700026398.
39. Reilly T.J. et al. Exacerbation of psychosis during the perimenstrual phase of the menstrual cycle: systematic review and meta-analysis // *Schizophrenia Bulletin*. – 2020. – V. 46. – No 1. – P. 78–90. DOI: 10.1093/schbul/sbz030.
40. Krafft-Ebing R. Psychosis menstrualis; eine klinisch-forensische Studie. – Enke, 1902. [Krafft-Ebing R. Psychosis menstrualis: a clinical forensic study. – Enke, 1902. In German].
41. Марченко Л.А. и др. Ведение женщин со своевременной и преждевременной менопаузой // *Казанский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 89. – № 1. – С. 43–46. [Marchenko L.A. et al. Treatment of women with timely and anticipatory menopause // *Kazan Medical Journal*. – 2008. – V. 89. – No 1. – P. 43–46. In Russian].
42. Maciejewska-Jeske M. et al. Consequences of premature ovarian insufficiency on women's sexual health // *Menopause Review / Przegląd Menopauzalny*. – 2018. – V. 17. – No 3. – P. 127–130. DOI: 10.5114/pm.2018.78557.
43. Nelson L.M. Primary ovarian insufficiency // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – V. 360. – No 6. – P. 606–614. DOI: 10.1056/NEJMcp0808697.
44. Fraison E. et al. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2019. – V. 39. – No 3. – P. 467–476. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.04.019.
45. Cousineau T. M., Domar A. D. Psychological impact of infertility // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2007. – V. 21. – No 2. – P. 293–308. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.003.
46. Rooney K.L. et al. The relationship between stress and infertility // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2018. – V. 20. – No 1. – P. 41–47. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/krooney.
47. Williams K.E. et al. Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research // *Human Reproduction Update*. – 2007. – V. 13. – No 6. – P. 607–616. DOI: 10.1093/humupd/dmm019.
48. Chen T.H. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic // *Human Reproduction*. – 2004. – V. 19. – No 10. – P. 2313–2318. DOI: 10.1093/humrep/deh414.
49. Блинов Д.В. и др. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2020. – Т. 14. – № 3. – С. 328–345. [Blinov D.V. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and perspectives // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. – 2020. – V. 14. – No 3. – P. 328–345. In Russian]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173.
50. Sullivan S.D. et al. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause // *Fertility and Sterility*. – 2016. – V. 106. – No 7. – P. 1588–1599. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.
51. Kling J.M. et al. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women // *Menopause*. – 2017. – V. 24. – No 6. – P. 604–612. DOI: 10.1097/GME.0000000000000824.
52. Rabijewski M. et al. Supplementation of dehydroepiandrosterone (DHEA) in pre- and postmenopausal women – position statement of expert panel of polish menopause and andropause society // *Ginekologia Polska*. – 2020. – V. 91. – No 9. – P. 554–562. DOI: 10.5603/GP.2020.0091.
53. Guerrieri G.M. et al. Effects of physiologic testosterone replacement on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency // *Menopause (New York, NY)*. – 2014. – V. 21. – No 9. – P. 952. DOI: 10.1097/GME.0000000000000195.
54. Menezes C. et al. Women with premature ovarian failure using hormone therapy do not experience increased levels of depression, anxiety and stress compared to controls // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – V. 273. – P. 562–566. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.105.
55. Gordon J.L. et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial // *JAMA psychiatry*. – 2018. – V. 75. – No 2. – P. 149–157. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3998.
56. Liu P. et al. Menopausal depression: comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine // *Chinese Medical Journal*. – 2004. – V. 117. – No 2. – P. 189–194.
57. Graziottin A. et al. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? // *Menopause international*. – 2009. – V. 15. – No 2. – P. 76–81. DOI: 10.1258/mi.2009.009021.
58. Soares C. N. Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management // *Drugs & Aging*. – 2013. – V. 30. – No 9. – P. 677–685. DOI: 10.1007/s40266-013-0100-1.

УПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАК ФАКТОР КРИМИНАЛЬНОЙ АГРЕССИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Р.Р. Искандаров

ФКУ «Научно-исследовательский институт» ФСИН России, Москва

PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AS A FACTOR OF CRIMINAL AGGRESSION: CURRENT STATE-OF-ART OF THE PROBLEM

R.R. Iskandarov

Research Institute of Federal Penitentiary Service of Russia, Moscow, Russia

E-mail: dr.iskandarov@inbox.ru

Аннотация

В статье представлен обзор и систематизированы современные представления о взаимосвязи употребления психоактивных веществ (ПАВ) и агрессивного поведения, носящего криминальный характер. Описаны механизмы формирования агрессии под воздействием алкоголя и наиболее распространенных наркотиков. Приведены основные биологические, психологические и социальные факторы агрессивного поведения и риска виктимизации под воздействием ПАВ. Применен общенаучный метод: анализ актуальных источников, касающихся состояния проблемы, с использованием систем Google Scholar, PubMed и eLibrary.

Ключевые слова: насилие, агрессия, преступность, психоактивные вещества, наркотики, алкоголь.

Abstract

This article presents a review and systematization of modern ideas on the relationship between the intake of psychoactive substances and aggressive behavior of the criminal nature. The author describes mechanisms of aggression development under the most common drugs and alcohol. Main biological, psychological and social factors of aggressive behavior and risk of victimization under psychoactive substances are described too. The general scientific approach was used: analysis of actual sources concerning the state of the problem from Google Scholar, PubMed and eLibrary systems.

Keywords: violence, aggression, crime; alcohol, drugs, psychoactive substances.

Ссылка для цитирования: Искандаров Р.Р. Употребление психоактивных веществ как фактор криминальной агрессии: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 82–87.

Введение

Согласно актуальной статистике, в России более 20% осужденных находятся в местах лишения свободы по статьям, связанным с незаконным оборотом наркотиков. Каждый десятый осужденный к лишению свободы признан зависимым от психоактивных веществ (ПАВ), каждое пятое преступление носит насильственный характер, а треть правонарушений совершаются в состоянии алкогольного опьянения [1]. Значительная часть этих преступлений связана с агрессией, в том числе инструментальной. Исследования проблемы взаимосвязи употребления ПАВ и агрессии указывают на комплексный социальный, биологический и культурный контекст, влияющий на вероятность формирования криминального насилия. Агрессивное поведение, связанное с употреблением ПАВ, чаще всего ассоциировано с этанолом, веществами амфетаминового ряда, бензодиазепинами и рядом синтетических наркотиков. В целом лица, употребляющие ПАВ, с большой вероятностью демонстрируют те или иные формы девиантного поведения, являющиеся, по мнению ряда исследователей, видами аутоагрессии.

Для лучшего понимания взаимосвязи этих явлений был сделан обзор актуальных клинических исследований

в данной области с приведением кратких общепринятых определений.

Расстройство, связанное с употреблением ПАВ, – это состояние, при котором потребление по крайней мере одного вещества/наркотика вызывает или способствует возникновению той или иной формы дистресса или нарушения, имеющего клиническое значение для человека. Также используются термины «злоупотребление наркотиками», «наркозависимость», «наркомания» и «токсикомания» [2]. Существуют различные классы ПАВ: алкоголь, опиаты/опиоиды, психоделические фенэтиламины, диссоциативы (фенциклидин, кетамин и производные), галлюциногены (каннабис и синтетические каннабиноиды), гипнотические/седативные средства (бензодиазепины), растворители и летучие вещества, стимуляторы (вещества амфетаминового ряда, кокаин, синтетические катиноны, кат).

Насилие определяется Всемирной организацией здравоохранения как «преднамеренное применение физической силы или власти, потенциальное или фактическое, направленное против себя, другого человека, группы или сообщества, которое приводит или с большой вероятностью

стью может привести к травме, смерти, психологическому ущербу, неправильному развитию или лишениям» [3].

Характер взаимосвязи между употреблением ПАВ и насилием может быть весьма разнообразным: суицид и самоповреждение; жестокое обращение с детьми; антисоциальное поведение; сексуальные преступления; физическое насилие / убийство.

Суицид и самоповреждение. Самоубийство является 18-й причиной смерти, от которой ежегодно умирает до 800 тыс. человек. К факторам риска суицида относятся предыдущие попытки самоубийства, проблемы с психическим здоровьем, а также пагубное употребление алкоголя и наркотиков, которые, в свою очередь, рассматриваются некоторыми авторами как форма скрытого суицида или разновидность несуицидального самоповреждающего поведения [4]. Попытки самоубийства у лиц, злоупотребляющих алкоголем или наркотиками, встречаются в шесть раз чаще, а завершённые самоубийства у мужчин и женщин, злоупотребляющих ПАВ, выше в 2.5 и 7.7 раза соответственно, чем в общей популяции [5]. Самоповреждение часто связано с наличием в анамнезе проблем с психическим здоровьем и употреблением ПАВ [6], причем пик распространенности приходится на девушек в возрасте 14–17 лет [7].

Жестокое обращение с детьми. Реальная распространенность жестокого обращения с детьми, по мнению отдельных авторов, может до 30 раз превышать показатели в официальных отчетах [8]. Недавний метаанализ показал, что риск жестокого обращения с детьми возрастает по мере увеличения тяжести злоупотребления наркотиками и зависимости от них [9]. Кроме того, дети лиц, злоупотребляющих наркотиками, могут быть травмированы, заразиться вирусом иммунодефицита человека и вирусными гепатитами, а в некоторых исследованиях указано, что ряд психопатологических и наркологических расстройств во взрослой жизни связан с негативным детским опытом [10].

Антисоциальное поведение. У 14% потребителей ПАВ диагностировано антисоциальное расстройство личности [11]. У этих лиц могут наблюдаться высокий уровень употребления нескольких ПАВ, распространенность рискованного сексуального поведения, проблемы с психическим и физическим здоровьем и высокая криминальная активность [12]. В одном из недавних исследований были получены предварительные доказательства генетической связи между антисоциальным расстройством личности и употреблением алкоголя и каннабиса [13].

Преступления на сексуальной почве. Как и в случае с другими видами насилия, в оценке распространенности сексуальных преступлений существуют объективные затруднения. По данным нескольких исследований, проведенных в США и Европе, частота изнасилований составляет около 0.1% среди мужчин и 0.3–0.5% среди женщин [14]. При этом случаи, о которых сообщается властям, могут представлять собой, как правило, наиболее жестокие проявления этого спектра (то есть изнасилования и смерти, связанные с сексуальными преступлениями) [15]. Среди прочих алкоголь, каннабис и кокаин были определены как вещества, в наибольшей степени ассоциирующиеся с сексуальным насилием [16]. Иногда нападавшие могут намеренно одурманивать жертву алкоголем или наркотиками, такими как гамма-гидроксибутират, кетамин, флунитразепам и некоторые другие гипнотики.

Физическое насилие и убийство. Корреляция между употреблением ПАВ и насильственным поведением может быть определена как прямым фармакологическим действием препарата, так и когнитивными, социальными и диспозиционными факторами (например, опасное окружение, жестокое обращение в детстве, черты характера со склонностью к риску). Между насилием и употреблением наркотиков существует три типа взаимосвязи. Первый тип – это «психофармакологическое» насилие, при котором само вещество играет непосредственную роль в формировании поведения, либо повышая агрессивность и раздражительность, либо изменяя восприятие реальности, как во время индуцированного психотического эпизода. Второй – это «экономическое» насилие, когда люди с сильной зависимостью совершают нападения или убийства для поддержания привычного ритма наркотизации. И третий – «системное» насилие, обусловленное деятельностью преступных организаций в процессе передела или завоевания рынков нелегальных веществ [17, 18]. К примеру, в национальном отчете о смертях в Англии и Уэльсе в период с марта 2017 по март 2018 г. 44% убийств были определены как «связанные с наркотиками» с учетом всех вышеупомянутых возможных взаимосвязей [19].

Двойной диагноз и насилие. Сосуществование психического заболевания и одного или нескольких расстройств, связанных с употреблением ПАВ, обозначается термином «двойной диагноз», или «коморбидные расстройства». Двойной диагноз может осложнять психопатологический клинический статус, повышать частоту рискованного поведения (например, беспорядочных половых связей), психосоциального неблагополучия (например, безработицы и бездомности) и криминального поведения. В 2014 г. в США было зарегистрировано 7.9 млн взрослых потребителей ПАВ (39% от общего числа) с сопутствующим психическим заболеванием [20]. В Европе около 50% потребителей ПАВ имеют одновременно расстройства, связанные с употреблением ПАВ и психическим здоровьем [21].

Среди лиц с психическими расстройствами злоупотребление ПАВ является значимым фактором риска агрессии и насилия. Более того, состояние двойного диагноза установлено в 50–80% судебно-медицинских случаев [18]. Чаще всего пациенты психиатрических клиник злоупотребляют алкоголем, каннабисом, стимуляторами, галлюциногенами, седативными средствами и опиоидами [22], причем наиболее уязвимыми категориями являются бездомные мужчины и заключенные.

Распространенность коморбидности шизофрении и зависимости от ПАВ варьирует от 10 до 70% [23]. При шизофрении с двойным диагнозом насилие тесно связано как с позитивными (например, бред преследования), так и с негативными симптомами (например, апатоабулический синдром), а самоповреждение/суицид ассоциируется с наличием слуховых галлюцинаций [24].

Сопутствующее злоупотребление ПАВ может повышать риск насильственного поведения и преступлений и при биполярном расстройстве. Факторами риска насильственного поведения в этой группе являются: молодой возраст, мужской пол, низкий уровень образования и предыдущая история физического насилия. Наличие диагноза биполярного спектра у пациентов с героиновой зависимостью связано с агрессивным поведением по отношению к окружающим [24, 25].

Наконец, в выборке женщин, находящихся в заключении с диагнозом антисоциального расстройства личности, преобладали расстройства, связанные с употреблением ПАВ, а именно: алкогольная зависимость – 56.1%, опиатная зависимость – 48.8%, кокаиновая зависимость – 61.0%, которые ассоциировались с агрессией и криминальным поведением [26].

Насилие, смертность и употребление ПАВ. В целом связь насильственных смертей и употребления наркотиков может быть как прямой, так и косвенной. К примеру, целый ряд ПАВ может вызывать или провоцировать изменения психического состояния, включая тревогу, депрессию, паранойю, психоз и суицидальные мысли [27]. Стимуляторы довольно часто имеют непосредственное отношение к самоубийствам, таким как повешение и самоповреждение. К таким ПАВ также можно отнести алкоголь, гамма-оксимасляную кислоту и натуральный каннабис [28]. Алкоголь действует растормаживающе, ухудшает оценку ситуации и увеличивает время реакции, поэтому оказывается причиной смерти при дорожно-транспортных происшествиях, а также в результате падения с высоты, утопления, воздействия стихии (особенно переохлаждения) и поражения электрическим током [29]. Аналогичным образом искаженное восприятие реальности, особенно после употребления галлюциногенов и диссоциативных препаратов, может стать косвенной причиной смерти при падении с высоты.

Убийства с целью ограбления могут иметь психофармакологический профиль, если вещества, принятые жертвой (или преступником) до инцидента, заставляют ее хуже осознавать риски, связанные с определенными действиями или ситуациями, или с большей вероятностью оказываться в опасных ситуациях. Подобный эффект могут оказывать вещества, снижающие контроль или ослабляющие внимание, например алкоголь. Исследования подтверждают мнение о том, что употребление алкоголя повышает риск виктимизации, включая убийство.

Алкоголь. В алкогольном и наркотическом опьянении могут находиться как преступники, так и их жертвы, его употребление часто предшествует совершению насилия (до 80% убийц и до 60% их жертв находились в состоянии алкогольного опьянения). Известно, что употребление алкоголя предшествует по меньшей мере половине всех насильственных преступлений. Фактически употребление алкоголя, эквивалентного 75 граммам этанола, значительно повышает вероятность изнасилования, нападения, грабежа либо домашнего насилия. Существует статистически значимое увеличение случаев проявления агрессии при уровне алкоголя 0.75 г/кг и выше [30]. Алкоголь может способствовать агрессии как вследствие снижения поведенческой тормозной активности лобной доли головного мозга, так и вследствие дисрегуляции когнитивных способностей высшего порядка, что приводит к проявлениям импульсивного поведения и чрезмерных реакций.

Стимуляторы (кокаин и амфетамины) связаны с импульсивным и агрессивным поведением, особенно если они принимаются вместе с алкоголем. Это связано с повышением уверенности в себе, нарушением способности к адекватной самооценке и связанными с этим параноидальными идеями, расторможенностью, гиперактивностью, дисфункцией когнитивных способностей и эмоциональной неустойчивостью [31]. Хроническое воздействие может привести к возникновению «синдрома лимбическо-

го дисбаланса», который, в свою очередь, связан с изменением в лимбических структурах уровня норадреналина и серотонина. К тому же эффект отмены кокаина или амфетаминов подвергает потребителей повышенному риску виктимизации. Как правило, потребители амфетамина значительно более возбуждены и агрессивны, чем пациенты с другими видами зависимостей. Вещества амфетаминового ряда, включая МДМА («экстази»), ассоциируются с агрессивным и насильственным поведением [32]. Ажитация и агрессия были основными признаками в 48.2% случаев интоксикации 25I-NBOMe (психоделическим фенэтиламином) в ночных клубах Лондона [33]. Длительное применение стимуляторов в высоких дозах обычно ассоциируется с интенсивной психотической симптоматикой, включая бред и галлюцинации, что может подтолкнуть к суицидальным мыслям или гетероагрессии. Стойкое снижение серотонинергической нейротрансмиссии в состоянии отмены также способствует повышению уровня импульсивности и агрессивного поведения.

Бензодиазепины. Несмотря на то что бензодиазепины обычно назначаются для купирования тревожных состояний, даже в терапевтических дозах они могут вызывать парадоксальные реакции, проявляющиеся в актах насилия, раздражительности и возбуждения. Такие реакции обычно наблюдаются при полинаркомании, а также у пожилых людей и лиц с черепно-мозговыми травмами. Такое поведенческое растормаживание может повышать риск ауто- и гетероагрессии. Агрессивное и враждебное поведение может наблюдаться и в период острой отмены бензодиазепинов [34].

Синтетические каннабиноиды («спайсы») имеют общие свойства с каннабисом, они обладают полной активностью агониста каннабиноидных рецепторов СВ-1, имеют высокую липофильность и легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. Эффект может быть непредсказуемым, симптомы обычно напоминают интоксикацию каннабисом и включают агитацию, тревогу, раздражительность, галлюцинации, когнитивные нарушения и психозы (так называемую «спайсофрению») [35].

Синтетические катиноны («соли»). Действие синтетических катинонов имеет сходство с действием амфетаминов, связанным как с дозозависимым ингибированием обратного захвата серотонина и дофамина, так и с их сродством к мембранным транспортерам и рецепторам серотонина 5-HT₂ и дофамина D₂ [36]. Это может приводить к психотическим эпизодам, возбуждению, агрессии, а иногда к агрессивному и неадекватному поведению. Мефедрон – один из самых распространенных катинонов, используемых в мире, и его употребление отдельно или в сочетании с алкоголем часто вызывает подобные симптомы [37, 38].

Опиоиды, являясь депрессантами центральной нервной системы (ЦНС), обладают релаксирующим действием. Отмена опиоидов может привести к повышению уровня агрессии из-за повышенной болевой чувствительности, чувства тревоги, возбуждения и нарушений сна. Кроме того, опиоиды снижают уровень контроля, повышая риск насилия [39].

Галлюциногены приводят к когнитивным нарушениям, а диэтиламид d-лизергиновой кислоты (ЛСД-25) вызывает искажение восприятия. Даже марихуана вызывает усиление сенсорных ощущений и искаженное чувство

времени. Известно, что регулярное употребление марихуаны в подростковом возрасте может вызвать нарушения нейронных связей в гиппокампе, а также снижение активности связей и торможения неадекватного поведения в префронтальной коре и в подкорковых областях. O. Barthelemy и соавт. показали, что употребление каннабиса было связано с криминальным поведением, параноидальными идеями и межличностной дезадаптацией [40]. Агрессивность связывают с высоким уровнем дельта-9-ТГК, являющегося активным компонентом марихуаны, который, как известно, обладает мощным психотропным действием, обусловленным сильным агонистическим взаимодействием с каннабиноидными СВ-1-рецепторами [41]. По предварительным данным, генетические полиморфизмы фермента амидгидролазы жирных кислот, метаболизирующего эндоканнабиноиды, связаны с антисоциальным расстройством личности и импульсивными/антисоциальными психопатическими чертами [42].

К биологическим факторам, ассоциированным с агрессивным поведением, относят изменения уровней моноаминовых нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин и норадреналин. Наиболее часто в качестве биологического коррелята насилия упоминается низкий уровень серотонина. Показано, что у хронических алкоголиков отмечено исходное снижение серотонинергической активности, ведущей к повышению агрессии и раздражительности, в то время как острая алкогольная интоксикация приводит к выбросу серотонина. Описана роль дофамина в поведенческих процессах и механизмах вознаграждения, а норадреналина – в бдительности, внимании и возбуждении. Вообще, моноаминовые нейромедиаторы (дофамин и норадреналин) играют ключевую роль в регуляции поведения человека и модулировании агрессивного поведения. Достаточно изучена роль моноаминовых нейромедиаторов в нейробиологии злоупотребления наркотиками. К примеру, амфетамины участвуют в высвобождении норадреналина, дофамина и серотонина, а кокаин ингибирует обратный захват дофамина и норадреналина. Принято считать, что усиление передачи в дофаминергической и норадренергической системах усиливает агрессию. Кокаин, алкоголь и амфетамин вызывают первоначальный избыток трансмиттера с последующим состоянием истощения. А состояние истощения, в свою очередь, ведет к изменениям настроения, предрасполагающим к агрессии. Определенную роль в опосредовании агрессивного поведения играет гормон тестостерон. В исследовании J. Brooks и соавт. было проведено сравнение образцов тестостерона «насильственных» (n = 75) и «ненасильственных» (n = 102) правонарушителей: у пациентов «насильственной» группы был значительно более высокий уровень тестостерона [43].

Травмы головного мозга, дисфункции височной доли и энцефалопатия также можно отнести к биологическим предикторам формирования агрессии. В случаях агрессии была продемонстрирована аномальная электрическая активность, затрагивающая височные доли, миндалевидное тело и лимбические структуры. У пациентов с височной эпилепсией была продемонстрирована аномальная электрическая активность, которая может ассоциироваться с постиктальными актами агрессии. Дальнейшие исследования показали, что у опасных преступников часто наблюдались электрические и структурные аномалии

височной доли. Алкоголь может провоцировать насильственное поведение, воздействуя на электрическую активность головного мозга, это особенно характерно в случаях патологической интоксикации [44].

Проблемы диагностики и неотложной терапии. Наркопотребители, особенно принимающие новые ПАВ, часто не могут предоставить достаточной информации о принятых веществах, и вполне вероятно, что стандартные тесты на наркотики покажут отрицательные результаты. В настоящее время доступны тысячи наименований рекреационных ПАВ, поэтому существуют объективные затруднения в их детекции и разработке адекватной лечебной тактики, особенно в процессе оказания неотложной помощи. Иногда достаточно успокоить пациента и обеспечить наблюдение, а в тех случаях, когда необходима медикаментозная терапия, принимая во внимание неизвестный состав принятых веществ, препаратами выбора могут стать бензодиазепины. Однако для достижения адекватного седативного эффекта могут потребоваться высокие дозировки, что проблематично при алкогольном опьянении. Бензодиазепины успешно купируют возбуждение, вызванное стимуляторами / синтетическими катинонами. В тех случаях, когда седации бензодиазепинами недостаточно, могут быть рассмотрены пропופол и/или антипсихотики. В целом применение атипичных антипсихотиков показало хорошую эффективность в купировании эпизодов агрессии [45, 46]. В исследовании, посвященном профилактике рецидивов у пациентов с алкогольной зависимостью, у пациентов с высоким уровнем агрессивности свою эффективность показал окскарбазепин [47]. Прием галлюциногенов может сопровождаться серотониновым синдромом, часто вызывающим состояние ажитации, для купирования которой также используются бензодиазепины [48].

Заключение

Актуальные исследования в области взаимосвязи употребления ПАВ и агрессии отмечают неодинаковую прогностическую значимость различных ПАВ в генезе агрессивного поведения. К примеру, алкогольная аддикция значительно чаще ассоциируется с риском агрессивного поведения, чем употребление опиатов (кустарного мака и героина). Причинами этого являются различные психофармакологические эффекты алкоголя и героина. В случае хронической алкогольной интоксикации органические изменения ЦНС часто сопровождаются дисфорическими формами опьянения с эксплозивностью, приводящими к применению насилия в конфликтах [49]. Следует также отметить необходимость проведения социально ориентированных профилактических мероприятий и повышения осведомленности о рисках для здоровья, связанных с наркотиками, включая употребление табака и каннабиса [50–52]. Будущие междисциплинарные исследования должны обеспечить рост уровня знаний в этой области.

Литература

1. Государственный антинаркотический комитет. Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2022 году (выдержка). [The State Anti-Drug Committee. Report on the drug situation in the Russian Federation in 2022 (excerpt). In Russian]. URL: <https://media.mvd.ru/files/embed/4905796>.

2. UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report. – 2012. URL: <https://www.unodc.org/unodc/fr/data-and-analysis/WDR-2012.html>.
3. WHO, World Health Organization, World Health Report. – 2002. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562072>.
4. German S. et al. Direct and indirect forms of non-suicidal self-injury: evidence for a distinction // *Psychiatry Research*. – 2016. – V. 197. – No 1. – P. 78–84. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.12.050.
5. Dragisic T. Drug addiction as risk for suicide attempts // *Mater. Sociomed.* – 2015. – V. 7. – No 3. – P. 188–191. DOI: 10.5455/msm.2015.27.188-191.
6. McAllister M. Multiple meanings of self-harm: A critical review // *International Journal of Mental Health Nursing*. – 2003. – V. 12. – P. 177–185. DOI: 10.1046/j.1440-0979.2003.00287.x.
7. Whitlock J. Self-injurious behavior in adolescents // *PLoS Med.* – 2010. – V. 7. – No 5. – P. e1000240. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000240.
8. Hillis S. et al. Global prevalence of past-year violence against children: a systematic review and minimum estimates // *Pediatrics*. – 2016. – V. 137. – No 3. – P. e20154079. DOI: 10.1542/peds.2015-4079.
9. Kepple N. The complex nature of parental substance use: examining past year and prior use behaviors as correlates of child maltreatment frequency // *Subst. Use Misuse*. – 2017. – V. 52. – No 6. – P. 811–821. DOI: 10.1080/10826084.2016.1253747.
10. Elwyn L. et al. Child Maltreatment and Adult Substance Abuse: The Role of Memory // *J. Soc. Work Pract. Addict.* – 2013. – V. 13. – No 3. – P. 10.1080/1533256X.2013.814483. DOI: 10.1080/1533256X.2013.814483.
11. Casadio P. et al. Personality disorders in addiction outpatients: prevalence and effects on psychosocial functioning // *Subst. Abuse*. – 2014. – V. 31. – No 8. – P. 17–24. DOI: 10.4137/SART.S13764.
12. Cottler L. Subtypes of adult antisocial behavior among drug abusers // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1995. – V. 183. – No 3. – P. 154–161. DOI: 10.1097/00005053-199503000-00005.
13. Tielbeek J. Genetic correlation of antisocial behaviour with alcohol, nicotine, and cannabis use // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – V. 187. – P. 296–299. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.020.
14. Allroggen M. The prevalence of sexual violence // *Dtsch Arztebl Int.* – 2016. – V. 113. – No 7. – P. 107–113. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0107.
15. Do V. et al. Sexual violence and the risk of HIV transmission in sexual partners of male injecting drug users in Tien Du district, Bac Ninh province of Vietnam // *Health Care Women Int.* – 2018. – V. 39. – No 4. – P. 404–414. DOI: 10.1080/07399332.2017.1423315.
16. Liakoni E. Psychoactive substances and violent offences: A retrospective analysis of presentations to an urban emergency department in Switzerland // *PLoS One*. – 2018. – V. 13. – No 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0195234.
17. Goldstein P. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework // *J. Drug Issues*. – 1985. – V. 15. – No 4. – P. 493–506.
18. Žarkovic P. Psychiatric comorbidity in forensic psychiatry // *Psychiatria Danubina*. – 2009. – V. 21. – No 3. – P. 429–436.
19. Coomber K. The role of illicit drug use in family and domestic violence in Australia // *J. Interpers. Violence*. – 2021. – V. 36. – No 15–16. – P. NP8247–NP8267. DOI: 10.1177/0886260519843288.
20. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. – 2014. URL: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.htm>
21. Mounteney J. et al. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015 // *Addiction*. – 2016. – V. 111. – No 1. – P. 34–48. DOI: 10.1111/add.13056.
22. Stompe T. et al. Patterns of substance abuse in offenders with schizophrenia: illness-related or criminal life-style? // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – V. 9. – P. 10. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00233.
23. Erkiran M. Substance abuse amplifies the risk for violence in schizophrenia spectrum disorder // *Addict. Behav.* – 2006. – V. 31. – P. 1797–1805. DOI: 10.1016/j.addbeh.2005.12.024.
24. Maremmani I. et al. Does dual diagnosis affect violence and moderate/superficial self-harm in heroin addiction at treatment entry? // *J. Addict. Med.* – 2014. – V. 8. – P. 116–122. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000019.
25. Атаев Д.А. и др. Биполярное расстройство и наркомания // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Москва: ФГБОУ ДПО «ЦГМА». – 2023. – С. 11–13. [Ataev D.A. et al. Bipolar disorder and drug addiction // Abstracts of the All-Russian scientific and practical conference of young scientists with international participation. – Moscow: FSBI DPO “TSGMA”. – 2023. – P. 11–13. In Russian].
26. Lewis C. Substance use and violent behavior in women with antisocial personality disorder // *Behav. Sci. Law*. – 2011. – V. 29. – P. 667–676. DOI: 10.1002/bsl.1006.
27. Corkery J. et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4 butanediol (1,4-BD; BDO): a literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – V. 53. – P. 52–78. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.012.
28. Corkery J. et al. Mephedrone-related fatalities in the United Kingdom: contextual, clinical and practical issues // *Pharmacology Open Access Publisher*. – 2012. – P. 355–380.
29. Chiappini S. et al. Methoxetamine-related deaths in the UK: an overview // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2015. – V. 30. – No 4. – P. 244–248. DOI: 10.1002/hup.2422.
30. Kuypers K. et al. Intoxicated aggression: Do alcohol and stimulants cause dose-related aggression? A review // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2020. – V. 30. – P. 114–147. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.06.001.

31. Gillet C. et al. Acting out and psychoactive substances: alcohol, drugs, illicit substances // *Encephale*. – 2001. – V. 27. – No 4. – P. 351–359. PMID: 11686057.
32. Vaughn M. et al. Crime and violence among MDMA Users in the United States // *AIMS Public Health*. – 2015. – V. 18. – No 2. – P. 64–73. DOI: 10.3934/publichealth.2015.1.64.
33. Wood D. et al. Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOME drugs // *Clin. Toxicol.* – 2015. – V. 53. – P. 85–92. DOI: 10.3109/15563650.2015.1004179.
34. Saxon L. et al. Reduction of aggression during benzodiazepine withdrawal: Effects of flumazenil // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2010. – V. 96. – No 2. – P. 148–151. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.04.023.
35. Papanti D. “Spiceophrenia”: a systematic overview of “spice”-related psychopathological issues and a case report // *Hum. Psychopharmacol.* – 2013. – V. 28. – No 4. – P. 379–89. DOI: 10.1002/hup.2312.
36. Roberts L. 11 analytically confirmed cases of mephedrone use among polydrug users // *Clin. Toxicol (Phila)*. – 2017. – V. 55. – No 3. – P. 181–186. DOI: 10.1080/15563650.2016.1271424.
37. Schifano F. et al. Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; “meow meow”): chemical, pharmacological and clinical issues // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2011. – V. 214. – No 3. – P. 593–602. DOI: 10.1007/s00213-010-2070-x.
38. James D. et al. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service // *Emerg. Med. J.* – 2011. – V. 28. – No 86. – P. 689. DOI: 10.1136/emj.2010.096636.
39. Schifano F. Substance misuse in the workplace. In: Ghodse A.H. (ed). *Addiction at work: tackling drug use and misuse in the workplace* // Gower Publishing Ltd, Aldershot (UK). – 2005. – P. 53–67.
40. Barthelemy O. Prenatal, perinatal, and adolescent exposure to marijuana: Relationships with aggressive behaviour // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2016. – V. 58. – P. 60–77. DOI: 10.1016/j.ntt.2016.06.009.
41. Martinotti G. et al. Substance-related psychopathology and aggressiveness in a nightlife holiday resort: Results from a pilot study in a psychiatric inpatient unit in Ibiza // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2017. – V. 32. – No 3. DOI: 10.1002/hup.2586.
42. Kolla N. et al. The endocannabinoid system, aggression, and the violence of synthetic cannabinoid use, borderline personality disorder, antisocial personality disorder, and other psychiatric disorders // *Front. Behav. Neurosci.* – 2018. – V. 12. – P. 41. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00041.
43. Brooks J. Serum testosterone in violent and nonviolent young offenders // *J. Clin. Psychol.* – 1996. – V. 52. – No 4. – P. 475–483. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4679(199607)52:4<475::AID-JCLP14>3.0.CO;2-D.
44. Wang J. et al. Self-directed violence after medical emergency department visits among youth // *Am. J. Prevent. Med.* – 2019. – V. 56. – No 2. – P. 205–214. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.09.014.
45. Mauri M. Aggression and psychopharmacological treatments in major psychosis and personality disorders during hospitalization // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – V. 35. – No 7. – P. 1631–1635. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.05.008.
46. Swanson J. et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – V. 193. – No 1. – P. 37–43. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.042630.
47. Martinotti G. et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients // *Hum. Psychopharmacol.* – 2007. – V. 22. – P. 149–156. DOI: 10.1002/hup.833.
48. Schifano F. NPS: Medical consequences associated with their intake // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2017. – V. 32. – P. 351–380. DOI: 10.1007/7854_2016_15.
49. Искадаров Р.Р. и др. Факторы риска и предикторы агрессивного поведения осужденных мужчин с посттравматическим стрессовым расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23. – № 2. – С. 21–28. [Iskandarov R.R. et al. Risk factors and predictors of aggressive behavior of convicted men with post-traumatic stress disorder // *Social and Clinical Psychiatry*. – 2013. – V. 23. – No 2. – P. 21 – 28. In Russian].
50. Вилкова А.В. и др. Психологическое сопровождение несовершеннолетних осужденных в воспитательных колониях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации // К 80-летию со дня рождения доктора педагогических наук, профессора В.М. Литвишкова: сборник материалов круглого стола. – Рязань: ФКУ НИИИТ. – 2023. – С. 141–145. [Vilkova A.V. et al. Psychological support of juvenile convicts in educational colonies of the penal correctional system of the Russian Federation // *To the 80th anniversary of the birth of Doctor of Pedagogical Sciences, Professor V.M. Litvishkov: collection of materials of the round table*. – Ryazan: FCU NIIT. – 2023. – P. 141–145. In Russian].
51. Баламут А.Н. Проведение занятий по психотерапевтическим направлениям работы с различными категориями осужденных: практическое руководство // Вологодский институт права и экономики. – Вологда: Вологодский институт права и экономики Федеральной службы исполнения наказаний. – 2017. – 97 с. [Balamut A.N. Conducting sessions on psychotherapeutic areas of work with different categories of inmates: a practical guide // *Vologda Institute of Law and Economics*. – Vologda: Vologda Institute of Law and Economics of the Federal Service for the Execution of Punishments. – 2017. – 97 p. In Russian].
52. Кряжева С.Г. Изучение личности пожизненно осужденного как условие эффективной оперативно-розыскной профилактики // Психология и право. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 127–142. [Kryazheva S.G. Studying the personality of a life convict as a condition for effective operational and investigative prevention // *Psychology and Law*. – 2023. – V. 13. – No 2. – P. 127–142. DOI: 10.17759/psylaw.2023130210. In Russian]. DOI:10.17759/psylaw.2023130210.

ПРИМЕНЕНИЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Г. Дгебуадзе^{1*}, А.А. Шумский¹, С.В. Крылов^{1,2}, А.К. Орлецкий¹

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

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

ROBOT-ASSISTED TECHNIQUES IN PRIMARY HIP REPLACEMENT

G. Dgebuadze^{1*}, A.A. Shumsky¹, S.V. Krylov^{1,2}, A.K. Orletsky¹

¹ Pirogov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

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

*E-mail: mr.dgebuadze777@mail.ru

Аннотация

Роботизированное эндопротезирование суставов рассматривается в настоящее время как перспективное направление развития ортопедии. При этом имеется ряд ограничений к широкому внедрению данной технологии на современном этапе развития медицинской науки и практики. **Цель** – проанализировать современное состояние и перспективы развития робот-ассистированных методов, используемых при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава на современном этапе, их преимущества и недостатки. **Материалы и методы.** По ключевым словам был выполнен поиск литературы в электронных базах данных Pubmed, Web of Science, eLibrary, Google Scholar. Особое внимание авторами уделялось перспективам использования роботизированных систем в эндопротезировании тазобедренного сустава. **Результаты.** Определена несомненная перспективность использования робот-ассистированных методов в первичном протезировании тазобедренного сустава. Охарактеризованы основные перспективные направления по развитию исследований и технологий в данной отрасли медицинской науки. **Заключение.** Использование робот-ассистированных методов при протезировании тазобедренного сустава позволяет сократить время операции, снизить интенсивность и длительность послеоперационной боли, а также улучшить показатели функционального восстановления до начала самостоятельной ходьбы, что способствует раннему послеоперационному клиническому восстановлению. Основная проблема широкого внедрения робот-ассистированных методов при протезировании тазобедренного сустава, в свою очередь, заключается в высокой стоимости и длительности процедуры.

Ключевые слова: робот-ассистированные методы, первичное эндопротезирование, тазобедренный сустав, роботическая хирургия.

Abstract

Background. Robot-assisted joint replacement is currently considered a promising direction in orthopedics. At the same time, there is a number of points which limit the widespread implementation of this technology in medical science and practice. **Purpose.** To analyze the current state and prospects of robot-assisted technologies used in the primary hip replacement, as well as to define their advantages and disadvantages. **Materials and methods.** A literature search was done in the electronic databases Pubmed, Web of Science, e-Library, and Google Scholar, using keywords. The authors paid a specific attention to the prospects of robotic systems in hip replacement in future. **Results.** It is undoubtedly clear now that robot-assisted techniques is a reasonable option in the primary hip replacement. The authors characterized basic promising directions for research in this branch of medical science. **Conclusion.** Robot-assisted techniques applied in hip replacement can reduce surgical time, intensity and duration of postoperative pain, as well as they can improve functional recovery before the patient starts walking independently. As a result, we can see an early postoperative clinical recovery. The main obstacle in more active spreading robot-assisted technologies is their high cost and long duration of the procedure.

Keywords: robot-assisted methods, primary arthroplasty, hip joint, robotic surgery.

Ссылка для цитирования: Дгебуадзе Г., Шумский А.А., Крылов С.В., Орлецкий А.К. Применение робот-ассистированных методов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 88–92.

Введение

Как междисциплинарное направление, цифровая интеллектуальная ортопедия представляет собой третью волну развития технологий в области ортопедии [1, 2]. Роботизированное эндопротезирование суставов связано с повышением показателей успеха операции, сокращением предоперацион-

ного плана и продолжительности операции, более точным выравниванием, правильным расположением компонентов, более коротким пребыванием в больнице, меньшим кровотечением, более низкой частотой осложнений и улучшением удовлетворенности пациентов по сравнению с традиционными методами [3, 4]. Роботизированное протезирование суставов

в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений развития науки и клинической практики [5, 6].

Цель исследования – проанализировать современное состояние и перспективы развития робот-ассистированных методов, используемых при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава на современном этапе, их преимущества и недостатки.

Материалы и методы

Обзор проводили в соответствии с требованиями к репутационным элементам отчетности Соглашения о систематическом обзоре и метаанализе Prisma. Был выполнен поиск литературы в электронных базах данных Pubmed, Web of Science, eLibrary, Google Scholar по следующим ключевым словам: «робот-ассистированные методы», «первичное эндопротезирование», «тазобедренный сустав», «роботическая хирургия», robot-assisted methods, primary endoprosthesis, hip joint, robotic surgery. Два исследователя независимо друг от друга просматривали аннотации статей в соответствии с необходимыми критериями отбора, после чего анализировали обзорные статьи и ссылки на все найденные публикации с целью изучения других потенциально релевантных материалов.

Критерии включения публикаций в обзор:

- 1) публикации представляли собой рандомизированные контролируемые исследования или обсервационные исследования;
- 2) наличие нескольких ключевых слов в одной публикации;
- 3) в случае дублирования информации или при повторном упоминании одной и той же информации для данного обзора использовали данные из последней по времени опубликованной статьи.

Критерии исключения публикаций из обзора:

- 1) статьи, не основанные на оригинальных исследованиях;
- 2) несоответствие поисковым запросам;
- 3) отсутствие полного текста статьи в свободном доступе.

Всего в обзор было включено 46 публикаций, при этом особое внимание было уделено анализу перспектив использования роботизированных систем в эндопротезировании тазобедренного сустава.

Результаты и обсуждение

Роботизированные системы подразделяются на две основные категории:

- 1) тактильные – проводимые хирургом с использованием роботизированной техники как вспомогательного элемента;
- 2) активные, или автономные, системы, которые следуют полному предоперационному плану, а сама операция проводится без вмешательства хирурга [7].

В последние годы в клинической практике используются роботизированные системы для хирургии суставов, в том числе роботизированная система Mako (Stryker, США), роботизированная система Navio (Xerox, Великобритания), роботизированная система Rosa (Jiema, США) и система VELYS (Johnson & Johnson, США). Системы, которые прошли клинические испытания, включают следующие роботизированные системы: систему Bone Shengyuanhua (Bone Shengyuanhua Robot, Shenzhen), ортопедическую хирургическую роботизированную систему Tianyu (Beijing Tianzhihang Medical Technology), систему Bone Shengyuanhua Robot, Shenzhen, систему ортопедической хирургии Beijing Tianzhihang Medical Technology, систему Suzhou Minimally Invasive Changxing Robot, роботизированную систему Jianjia

(Hangzhou Jianjia Robot), систему Nehua Ruibo (Beijing Nehua Ruibo Technology) и др. [6].

В настоящее время мейнстримом для эндопротезирования суставов стала полуактивная конструкция роботизированной системы благодаря следующим преимуществам:

- 1) более полная система планирования операции, в том числе предоперационное планирование и планирование интраоперационной корректировки;
- 2) вспомогательная навигационная система, позволяющая отслеживать относительно положение роботизированной руки и пациента, а также взаимодействовать с роботизированной рукой для выполнения точных хирургических операций;
- 3) роботизированная рука с функцией тактильной обратной связи с помощью навигации для достижения точности операции, включая остеотомию, шлифование, и обеспечение безопасной зоны для работы роботизированной руки с целью повышения точности и снижения риска сопутствующих травм и осложнений;
- 4) возможность настройки угла установки протеза, контроля длины конечности, баланса мягких тканей [6].

Эволюция ортопедической хирургии позволила усовершенствовать планирование операций, точную роботизированную обработку кости, улучшить контакт имплантата с костью, оптимизировать размещение имплантата и механическое выравнивание. Потенциальные преимущества роботизированной хирургии включают в себя улучшение операционного процесса, повышение эффективности и сокращение хирургического времени [8–10].

Как и во всех новых технологиях, главной проблемой роботизированной хирургии является первоначальная инвестиционная стоимость. Дорогостоящее оборудование роботизированных систем является одним из основных препятствий, ограничивающих их широкое применение сейчас и в будущем. Стоимость роботизированной системы варьирует от 400 000 долл. США для хирургической системы Navio (Smith and Nephew, Питтсбург, Пенсильвания, США) до 700 000 долл. США для системы Mako Rio, а для усовершенствованной роботизированной хирургической системы da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Саннивейл, Калифорния, США) она может достигать 2,8 млн долл. США. Кроме того, для каждой процедуры стоимость расходных материалов увеличивается до 2000 долл. США, а ежегодная плата за обслуживание роботов – до 173 000 долл. США. В то же время стоит отметить, что в среднем на обучение врача в США уходит 11 лет стоимостью не менее 208 000 долл. США [11]. Кроме того, роботизированная хирургия способствует устранению логистических затрат, таких как транспортировка, повторная стерилизация и хранение инструментов, которые используются в операционной во время обычного эндопротезирования суставов. При использовании роботизированной хирургии увеличиваются рабочий процесс и производительность труда, что экономически выгодно для центров, практикующих однокомпонентное эндопротезирование коленного сустава с объемом ≥ 94 случаев в год: при более чем 94 случаях роботизированной замены монохондриальных суставов в год ее рентабельность превышает эффективность обычной инструментальной хирургии [12]. В целом экономическая эффективность роботизированной хирургии напрямую связана со стоимостью робота (в том числе стоимостью его эксплуатации и требуемых расходных материалов), стоимостью самой операции и потенциальными преимуществами роботизированной хирургии, которые должны включать возможности сокращения сроков госпитализации и риска послеоперационных осложнений [13, 14].

Данные о долгосрочных результатах практического применения роботизированных систем, которые в последнее время считаются довольно перспективными, с теоретической точки зрения довольно ограничены. Сообщается, что частота сбоев в работе хирургических роботов во время операции составляет от 0.4 до 4.6% [11]. Для таких непредвиденных ситуаций в операционной всегда доступны как хирург, так и традиционные инструменты. Несомненна возможность оптимизации эндопротезирования тазобедренного сустава путем роботизированных технологий относительно первичной артропластики. В то же время остаются актуальными проблемы высокой стоимости роботизированных технологий и необходимости длительной предоперационной подготовки, облучения пациента более высокими уровнями радиации по сравнению со стандартной радиологией, а также вопросы, касающиеся выбора шрифтов, используемых для обеспечения выравнивания [15–19].

Современные роботизированные системы являются вспомогательным компонентом при проведении эндопротезирования суставов для обеспечения более высокой точности манипуляций хирурга [20, 21]. Роботизированные системы позволяют достичь наиболее точного расположения и угла протеза, более высокой точности позиционирования компонентов, что обеспечивает скорейшее восстановление подвижности сустава [22, 23]. В 2020 г. было установлено, что роботизированная операция превосходит обычную инструментальную артропластику благодаря лучшей визуализации, а процесс восстановления силовой линии после роботизированной операции является более эффективным и быстрым [24, 25]. Поскольку при артропластике предоперационное планирование роботизированной системы является более комплексным, а интраоперационная методика более точной, минимизируется воздействие на мягкие ткани [26]. При эндопротезировании тазобедренного сустава угол разгибания и угол наклона вперед вертлужного протеза, установленного с помощью робота, также являются более точными в сравнении с эндопротезированием коленного сустава традиционными методами [27]. Показатели послеоперационной визуализации близки к значению предоперационного планирования или интраоперационных измерений [28, 29], а восстановление длины и эксцентриситета нижней конечности эффективнее [30].

Несмотря на то что роботизированная хирургия существует уже более трех десятилетий, робот-ассистированные методы эндопротезирования суставов нуждаются в значительном усовершенствовании. Кроме того, интраоперационное размещение и отладка машин, установка навигационных и позиционирующих устройств, регистрация и выравнивание и многие другие процессы занимают продолжительное время, поэтому представляется целесообразным расширять междисциплинарное сотрудничество и идти по пути медико-промышленной интеграции, чтобы преодолеть эти недостатки или ограничения [6, 31].

Существует определенный консенсус относительно преимуществ роботизированной артропластики с точки зрения точности установки протеза, но степень преимущества ее клинической пользы все еще находится в стадии обсуждения [32]. Роботизированная артропластика позволяет снизить повреждение тканей, уровень воспалительных факторов, ускорить послеоперационную реабилитацию, уменьшить болевые ощущения, что способствует лучшему восстановлению подвижности суставов, а также сокращению времени госпитализации [33]. Вероятно, это зависит от квалификации практикующего

врача, а также от вида используемой роботизированной системы, метода оценки и момента наблюдения.

Другим показателем для оценки эффективности роботизированной хирургии суставов является срок службы протеза. Из-за недостаточного времени его клинического применения число случаев со средне- и долгосрочными результатами наблюдения относительно невелико, что затрудняет получение достоверных данных. Тем не менее традиционный активный робот Robodoc применяется в клинической практике уже более 10 лет. Использование нового поколения полуавтоматических роботизированных операций по замене суставов позволило добиться хорошей краткосрочной выживаемости протезов [34], но средне- и долгосрочные результаты еще предстоит оценить.

Еще один вопрос, требующий решения, – обучение робота выполнению конкретных манипуляций при замене суставов. Это объемный процесс, который несложно освоить на практике. Взяв в качестве примера роботизированную операцию по замене тазобедренного сустава, J.M. Redmond и соавт. [35] выявили, что для обучения робота необходимо от 14 до 35 случаев [36]. Считается, что для изучения расположения вертлужной впадины требуется 12 случаев и только семь случаев необходимы для ознакомления с хирургическим процессом [37, 38].

Для создания текущего классического плана роботизированной хирургии требуется предоперационное обследование с помощью соответствующих методов высокоточной визуализации (компьютерной томографии или рентгена) с целью создания анатомического силуэта пациента, определения позиционирования робота и разработки плана периоперационных мероприятий [39, 40]. Другим типом робота для эндопротезирования суставов является система, не зависящая от визуализации, а план операции при ее использовании разрабатывается на основе включения анатомических признаков и данных кинематики сустава. Однако компромисс между зависимостью от изображения и точностью в настоящее время не убедителен. С точки зрения клинического применения в дополнение к поддержанию точности силовых линий и костной массы больше внимания следует уделять роли роботизированных систем в улучшении баланса мягких тканей и достижении лучшего динамического выравнивания. Следует обратить внимание на сочетание активной и пассивной эксплуатации с учетом точности, безопасности и эффективности управления. Кроме того, при эндопротезировании тазобедренного сустава в настоящее время основное внимание уделяется предоперационному плану с учетом индивидуальных анатомических особенностей и взаимосвязи позвоночника и таза, персонализации и оптимизации угла установки и положения протеза, уменьшению осложнений, повышению эффективности и срока службы протеза [41–44].

С помощью роботизированного эндопротезирования суставов возможно не только обеспечить трехмерное визуальное предоперационное планирование, но и создать точный предоперационный план. Современные роботы для эндопротезирования суставов не могут выполнять автоматическое персонализированное планирование перед операцией, а также имеют недостатки низкой эффективности, высокой стоимости и т.д. Однако, основываясь на их текущей производительности и с помощью искусственного интеллекта, разработки более совершенных алгоритмов, эндопротезирование суставов будет все более и более точным, интеллектуальным и минимально инвазивным, что является неизбежной тенденцией в развитии хирургии суставов [45]. Будущие роботизированные системы также должны значительно повысить уровень программного

обеспечения, искусственного интеллекта, возможности сбора и анализа данных системы, интегрировать анатомические и физиологические характеристики пациентов, конструкцию протезов и хирургические технологии на более высоком уровне, а также использовать преимущества оцифровки и интеллекта системы для достижения успеха в выборе протезов и хирургической стратегии [46].

Заключение

Роботизированная хирургия уже является частью естественной и логичной эволюции минимально инвазивной хирургии и широко распространяется по всему миру, поскольку преодолевает ограничения традиционной лапароскопии благодаря высокому разрешению, трехмерному стереоскопическому зрению и увеличению изображения, а также стабильной и управляемой хирургом камере с улучшенной эргономикой и увеличенным диапазоном движения.

Сложности широкого внедрения процедур, проводимых с роботизированной поддержкой, в первую очередь связаны с их стоимостью и увеличением времени работы. Подобно любым предыдущим инновациям или технологическим разработкам, которые изначально считались недоступными, в будущем они станут экономически эффективными.

В целом при роботизированной артропластике тазобедренного сустава сокращается время операции и уменьшаются интенсивность и длительность послеоперационной боли, а также сокращается период до начала самостоятельной ходьбы, что способствует раннему послеоперационному клиническому восстановлению.

Литература

- Picard F. et al. Computer assisted orthopaedic surgery: past, present and future // *Medical engineering & physics*. – 2019. – V. 72. – P. 55–65. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.08.005.
- Radermacher K. et al. Computer-assisted orthopedic surgery // *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering*. – 2012. – V. 57. – No 4. – P. 207. DOI: 10.1515/bmt-2012-0401.
- Burger J.A. et al. Mid-term survivorship and patient-reported outcomes of robotic-arm assisted partial knee arthroplasty: A single-surgeon study of 1018 knees // *The Bone & Joint Journal*. – 2020. – V. 102. – No 1. – P. 108–116.
- Domb B.G. et al. Minimum 5-year outcomes of ROBOTIC-ASSISTED primary total hip arthroplasty with a nested comparison against manual primary total hip arthroplasty: a propensity score-matched study // *JAAOS. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2020. – V. 28. – No 20. – P. 847–856.
- Шестерня Н.А. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава в сложных случаях // *Кафедра травматологии и ортопедии*. – 2016. – № 1. – С. 30–35. [Shesternya N.A. et al. Hip replacement in complex cases // *Department of Traumatology and Orthopedics (Kafedra travmatologii i ortopedii)*. – 2016. – No 1. – P. 30–35. In Russian].
- Fu J. et al. Robot-assisted joint arthroplasty-An emerging technology of the present and the future // *Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi (Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery)*. – 2021. – V. 35. – No 10. – P. 1217–1220. DOI: 10.7507/1002-1892.202106086.
- Jahng K.H. et al. Minimally invasive surgery in orthopedics. – Springer, 2015. – P. 1–15.
- Nakamura N. et al. Does robotic milling for stem implantation in cementless THA result in improved outcomes scores or survivorship compared with hand rasping? Results of a randomized trial at 10 years // *Clinical orthopaedics and related research*. – 2018. – V. 476. – No 11. – P. 2169. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000467.
- Negrín R. et al. Robotic-assisted surgery in medial unicompartamental knee arthroplasty: does it improve the precision of the surgery and its clinical outcomes? Systematic review // *Journal of Robotic Surgery*. – 2021. – V. 15. – No 2. – P. 165–177.
- Parsley B.S. Robotics in orthopedics: a brave new world // *The Journal of arthroplasty*. – 2018. – V. 33. – No 8. – P. 2355–2357. DOI: 10.1016/j.arth.2018.02.032.
- Beyaz S. A brief history of artificial intelligence and robotic surgery in orthopedics & traumatology and future expectations // *Joint Diseases and Related Surgery*. – 2020. – V. 31. – No 3. – P. 653. DOI: 10.5606/ehc.2020.75300.
- Moschetti W.E. et al. Can robot-assisted unicompartamental knee arthroplasty be cost-effective? A Markov decision analysis // *The Journal of Arthroplasty*. – 2016. – V. 31. – No 4. – P. 759–765. DOI: 10.1016/j.arth.2015.10.018.
- Пиманчев О.В. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием роботизированной системы // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 125–128. [Pimanchev O.V. et al. Hip replacement using a robotic system // *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. – 2022. – V. 17. – No 2. – P. 125–128. In Russian]. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_2_125.
- Vermue H. et al. Can robot-assisted total knee arthroplasty be a cost-effective procedure? A Markov decision analysis // *The Knee*. – 2021. – V. 29. – P. 345–352. DOI: 10.1016/j.knee.2021.02.004.
- Zhu B. et al. Combined anteversion technique in total hip arthroplasty for Crowe IV developmental dysplasia of the hip // *Hip International*. – 2017. – V. 27. – No 6. – P. 589–594.
- Рукин Я.А. и др. Ранние результаты эндопротезирования тазобедренного сустава с применением индивидуальных аугментов при диспластическом коксартрозе // *Травматология и ортопедия России*. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 50–59. [Rukin Ya.A. et al. Early results of hip arthroplasty using individual augments for dysplastic coxarthrosis // *Traumatology and orthopedics in Russia (Travmatologiya i ortopediya Rossii)*. – 2020. – V. 26. No 2. – P. 50–59. In Russian].
- Hepinstall M. et al. Robotic-assisted total hip arthroplasty in patients who have developmental hip dysplasia // *Surgical Technology International*. – 2021. – V. 39. – P. 338–347. DOI: 10.52198/21.STI.39.OS1454.
- Vigdorichik J.M. et al. The use of robotic-assisted total hip arthroplasty in developmental dysplasia of the hip // *Arthroplasty Today*. – 2020. – V. 6. – No 4. – P. 770–776. DOI: 10.1016/j.artd.2020.07.022.
- Wang L. et al. Does preoperative rehabilitation for patients planning to undergo joint replacement surgery improve outcomes? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open*. – 2016. – V. 6. – No 2. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009857.
- Bendich I. et al. Robotic assistance for posterior approach total hip arthroplasty is associated with lower risk of revision

- for dislocation when compared to manual techniques // *The Journal of Arthroplasty*. – 2022. – V. 37. – No 6. – P. 1124–1129. DOI: 10.1016/j.arth.2022.01.085.
21. Cozzi Lepri A. et al. Precision and accuracy of robot-assisted technology with simplified express femoral workflow in measuring leg length and offset in total hip arthroplasty. – 2020. – V. 16. – No. 5. – P. 1–6. DOI: 10.1002/rcs.2141.
 22. Jacofsky D.J. et al. Robotics in arthroplasty: a comprehensive review // *The Journal of Arthroplasty*. – 2016. – V. 31. – No 10. – P. 2353–2363. DOI: 10.1016/j.arth.2016.05.026.
 23. Batailler C. et al. Improved implant position and lower revision rate with robotic-assisted unicompartmental knee arthroplasty // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2019. – V. 27. – P. 1232–1240. DOI: 10.1007/s00167-018-5081-5.
 24. Agarwal N. et al. Clinical and radiological outcomes in robotic-assisted total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis // *The Journal of Arthroplasty*. – 2020. – V. 35. – No 11. – P. 3393–3409. e2. DOI: 10.1016/j.arth.2020.03.005.
 25. Haniball J. et al. Robotic-assisted acetabular cup placement in severe intrapelvic acetabular protrusion: a case report // *JBJS Case Connector*. – 2020. – V. 10. – No 4. – P. e20. DOI: 10.2106/JBJS.CC.20.00026.
 26. Manning W. et al. Improved mediolateral load distribution without adverse laxity pattern in robot-assisted knee arthroplasty compared to a standard manual measured resection technique // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2020. – V. 28. – P. 2835–2845. DOI: 10.1007/s00167-019-05631-y.
 27. Nodzo S.R. et al. Intraoperative placement of total hip arthroplasty components with robotic-arm assisted technology correlates with postoperative implant position: a CT-based study // *The Bone & Joint Journal*. – 2018. – V. 100. – No 10. – P. 1303–1309. DOI: 10.1302/0301-620X.100B10-BJJ-2018-0201.R1.
 28. Nd I.R.L. et al. Robotic-assisted total hip arthroplasty: outcomes at minimum two-year follow-up // *Surgical Technology International*. – 2017. – V. 30. – P. 365–372.
 29. Domb B.G. et al. Accuracy of component positioning in 1980 total hip arthroplasties: a comparative analysis by surgical technique and mode of guidance // *The Journal of Arthroplasty*. – 2015. – V. 30. – No 12. – P. 2208–2218. DOI: 10.1016/j.arth.2015.06.059.
 30. Nawabi D.H. et al. Haptically guided robotic technology in total hip arthroplasty: a cadaveric investigation // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, part H*. // *Journal of Engineering in Medicine*. – 2013. – V. 227. – No 3. – P. 302–309. DOI: 10.1177/0954411912468540.
 31. Damle A. et al. Diffusion of technology: Trends in robotic-assisted colorectal surgery // *The American Journal of Surgery*. – 2017. – V. 214. – No 5. – P. 820–824.
 32. Kayani B. et al. A prospective randomized controlled trial comparing the systemic inflammatory response in conventional jig-based total knee arthroplasty versus robotic-arm assisted total knee arthroplasty // *The Bone & Joint Journal*. – 2021. – V. 103. – No 1. – P. 113–122. DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-0602.R2.
 33. Shaw J.H. et al. Minimal clinically important difference in robotic-assisted total knee arthroplasty versus standard manual total knee arthroplasty // *The Journal of Arthroplasty*. – 2021. – V. 36. – No 7. – P. S233–S241.
 34. St Mart J.P. et al. The three-year survivorship of robotically assisted versus non-robotically assisted unicompartmental knee arthroplasty: a study from the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry // *The Bone & Joint Journal*. – 2020. – V. 102. – No 3. – P. 319–328. DOI: 10.1302/0301-620X.102B3.BJJ-2019-0713.R1.
 35. Redmond J.M. et al. The learning curve associated with robotic-assisted total hip arthroplasty // *The Journal of Arthroplasty*. – 2015. – V. 30. – No 1. – P. 50–54. DOI: 10.1016/j.arth.2014.08.003.
 36. Kong X. et al. A retrospective study comparing a single surgeon's experience on manual versus robot-assisted total hip arthroplasty after the learning curve of the latter procedure—a cohort study // *International Journal of Surgery*. – 2020. – V. 77. – P. 174–180. DOI: 10.1016/j.ijso.2020.03.067.
 37. Kayani B. et al. Robotic-arm assisted total knee arthroplasty has a learning curve of seven cases for integration into the surgical workflow but no learning curve effect for accuracy of implant positioning // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2019. – V. 27. – P. 1132–1141. DOI: 10.1007/s00167-018-5138-5.
 38. Kayani B. et al. The learning curve of robotic-arm assisted acetabular cup positioning during total hip arthroplasty // *Hip International*. – 2021. – V. 31. – No 3. – P. 311–319. DOI: 10.1177/1120700019889334.
 39. Perets I. et al. Current topics in robotic-assisted total hip arthroplasty: a review // *Hip International*. – 2020. – V. 30. – No 2. – P. 118–124. DOI: 10.1177/1120700019893636.
 40. Perets I. et al. Robot-assisted total hip arthroplasty: clinical outcomes and complication rate // *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. – 2018. – V. 14. – No 4. – P. e1912. DOI: 10.1002/rcs.1912.
 41. Langer S. et al. Importance of hip-spine syndrome in hip arthroplasty: influence on the outcome and therapeutic consequences // *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. – 2023. – V. 161. – No 2. – P. 168–174. DOI: 10.1055/a-1527-7697.
 42. Cook R. et al. A traditional hip implant is as effective as newer types for people over 65 // *BMJ: British Medical Journal (Online)*. – 2019. – V. 366. DOI: 10.1136/bmj.l4230.
 43. Chai W. et al. Robot-assisted total hip arthroplasty for arthrodese hips // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2020. – P. 357–368. DOI: 10.2147/TCRM.S246565.
 44. Крылов С.В. и др. Использование блокады мышцы, выпрямляющей позвоночник, при операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: клинический случай // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2021. – № 1. – С. 116–119. [Krylov S.V. et al. The use of a blockade of the erector spinae muscle during total hip arthroplasty: a clinical case // *Kremlin Medicine. Klinicheskiy vestnik*. – 2021. – No 1. – P. 116–119. In Russian]. DOI:10.26269/kmdx-9z40.
 45. Tian H. Robotic assisted artificial hip and knee arthroplasty is an inevitable trend in the future // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2022. – V. 102. – No 1. – P. 4–8. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210730-01692.
 46. Keating T.C. et al. Augmented reality in orthopedic practice and education // *Orthopedic Clinics*. – 2021. – V. 52. – No 1. – P. 15–26. DOI: 10.1016/j.oocl.2020.08.002.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРТАНИ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

М.В. Субботина^{1*}, М.И. Пыков²

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск

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

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE LARYNX: EXPERIENCE AND PROSPECTS

M.V. Subbotina^{1*}, M.I. Pykov²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

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

*E-mail: lor-igmu@yandex.ru

Аннотация

С целью изучения клинического применения ультразвукового исследования (УЗИ) гортани был проведен обзор литературы за 20 лет по базам данных PubMed, EBSCO и eLibrary до января 2024 г. с использованием ключевых слов: ультразвуковое исследование гортани, эхография гортани, доплерография гортани. Работы, включенные в обзор, были разделены на 11 тем: исследование нормальной гортани; эхография гортани и верхних дыхательных путей в интересах анестезиологов (подбор интубационной трубки, выполнение коникотомии, прогнозирование трудной интубации); определение подвижности складок после операций на органах шеи и грудной клетки (повреждение возвратного нерва); диагностика опухолей гортани; выявление у взрослых и детей заболеваний и травм гортани, проявляющихся дисфонией и/или стридором; диагностика патологии гортани в условиях пандемии COVID-19; диагностика сонного апноэ; определение места введения иглы для инъекции в гортань и при миографии; оценка глотания; возможности доплерографии гортани; перспективные направления ультразвукового исследования гортани. Результаты обзора продемонстрировали, что УЗИ может быть эффективным методом оценки состояния гортани и дыхательных путей, так как является неинвазивной процедурой без использования анестезии и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: эхография гортани, ультразвуковое исследование гортани, доплерография гортани.

Abstract

The authors have made a literature analysis on the clinical effectiveness of laryngeal ultrasound for the 20-year period, till January 2024. They looked for pertinent articles in PubMed, EBSCO and E-library databases using the following keywords: laryngeal ultrasound, laryngeal echography, laryngeal Dopplerography and transcutaneous laryngeal ultrasound. The selected works were divided into 11 topics: normal larynx, measurement of vocal fold lengths and mobility. To continue: mobility of folds after surgeries on the neck and chest (namely, recurrent nerve injury); laryngeal tumors; laryngeal diseases and injuries in adults and children manifested by dysphonia and/or stridor; laryngeal pathologies under COVID-19 pandemics; sleep apnea; sites for needle insertion in larynx injections and in myography; state of swallowing act; potentials of laryngeal Dopplerography; future-oriented areas for ultrasound examination of the larynx. Ultrasonography of the larynx and upper respiratory tract is an interesting topic for anesthesiologists (namely, for proper selection of intubation tube, conicotomy, predicting difficult intubation). The obtained results have demonstrated that ultrasound can be an effective tool for assessing the state of larynx and respiratory tract. Laryngeal ultrasound is non-invasive, does not require special training and anesthesia, accessible for doctors and patients, well-tolerated by the latter.

Keywords: laryngeal echography, laryngeal ultrasound examination, laryngeal Dopplerography.

Ссылка для цитирования: Субботина М.В., Пыков М.И. Ультразвуковое исследование гортани: опыт и перспективы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 93–99.

Введение

Ультразвуковая диагностика была впервые применена К. Dussik в 40-х гг. прошлого века для выявления опухолей головного мозга [1]. В 60-х гг. Т. Kitamura и соавт. подробно описали возможность ультразвукового исследования (УЗИ) лор-органов [2]. В настоящее время трудно представить современную клинику без ультразвукового сканера для обследования сердца, сосудов, щитовидной железы, органов брюшной полости и малого таза, почек. Однако исследовать таким способом лор-органы еще не стало рутинной практикой. И причиной тому несколько факторов: затухание ультразвука в кости или окостеневшем хряще и отражение его на границе с воздухом.

Оба эти фактора присутствуют при исследовании гортани [3, 4], что создает препятствия для использования ультразвукового сканирования в распознавании заболеваний гортани у взрослых пациентов с выраженной оксификацией ее хрящей, которая начинается уже с семилетнего возраста. Для преодоления этой проблемы было предложено использовать гелевые прокладки, низкочастотный датчик, осмотр через подъязычно-щитовидную мембрану и коническую связку, через заднебоковую поверхность щитовидного хряща, где позднее образуются участки окостенения, использовать режим цветового доплеровского картирования (ЦДК) [5–9]. Невозможно достоверно судить о наличии и характере патологических про-

цессов в задних отделах гортани и трахеи при сканировании через переднюю поверхность шеи [3]. Чтобы избежать ошибок, УЗИ проводят в нескольких плоскостях – спереди и сбоку, комбинируя сканирование с эндоскопией [1, 9, 10]. Появление в гортани патологического процесса уменьшает воздушность просвета и создает среду для проведения ультразвука, благодаря чему становится возможной визуализация папиллом и других образований в гортани [11].

Оториноларингологам привычнее обследовать гортань с помощью зеркала или эндоскопа, хотя это не всегда просто, особенно у маленьких детей или тучных пациентов с особым строением надгортанника. В период эпидемии COVID-19 произошло повышение интереса к УЗИ гортани как методу, уменьшающему вирусную нагрузку на врача по сравнению с ларингоскопией [12]. Известно два способа УЗИ гортани: эндоларингеальный, с использованием специального датчика, совмещенного с фиброскопом [1, 10], и чрескожный, с использованием обычных датчиков для исследования поверхностных органов [1]. Второй метод более востребован и проще в использовании. Благодаря применению этого метода в последние пять лет врачи многих специальностей стали более детально исследовать гортань, не прибегая к услугам оториноларингологов: анестезиологи – при проведении интубации или коникотомии; хирурги и онкологи – во время и после операций на щитовидной железе и органах грудной клетки; неонатологи – при выхаживании новорожденных.

Материалом для обзора литературы по теме явились базы данных PubMed, EBSCO и eLibrary за последние 20 лет до января 2024 г., из них 72 рандомизированных клинических исследования и 15 обзоров в PubMed, 58 – в EBSCO, девять – в eLibrary. Были удалены статьи о применении УЗИ у животных, при диагностике плода, рентгенологические исследования, дублированные статьи одного автора, материалы конференций. Все источники были разделены на 11 тем использования УЗИ гортани.

Исследование нормальной гортани

В норме с помощью В-режима в проекции гортани определяются подкожно-жировая клетчатка, наружные мышцы гортани, щитовидный хрящ, черпаловидные хрящи, голосовая щель, передняя комиссура, преднадгортанниковое клетчаточное пространство, голосовые и вестибулярные складки, оцениваются их подвижность, размеры (чаще сканируют орган в поперечной плоскости) [11, 13, 14]. Визуализация голосовых складок у пациентов с патологией щитовидной железы варьировала от 72,8 до 100%. Среди мужчин этот показатель был значительно ниже (17–100%) по сравнению с женщинами (83–100%) из-за окостенения щитовидного хряща [14]. Ожирение, возраст, мужской пол, рост, кальцифицированный хрящ и разрез вблизи него были независимыми факторами необозримости голосовых складок. Маневр Вальсальвы, низкочастотный датчик и полипозиционность расположения датчика могут улучшить изображения, полученные при УЗИ. Эхография может быть удобной альтернативой ларингоскопии [15]. В исследовании, проведенном с участием 229 лиц женского пола в возрасте от двух месяцев до 81 года, голосовые и вестибулярные складки были видны у всех [16]. В то же время у лиц мужского пола визуализация складок была 100% только в возрасте до 18 лет и постепенно снижалась до 40% в возрасте старше 60 лет из-за кальцификации щитовидного хряща; при этом устойчиво выявляемой меткой в гортани являлись черпаловидные хрящи [16, 17]. Эхография гортани, выполненная синхронно с видеоларингоскопией, у 35 детей в возрасте двух – восьми лет без

заболеваний гортани позволила хорошо визуализировать все структуры гортани, движения голосовых складок и сделать вывод о ее высокой информативности [18]. Голосовые и вестибулярные складки лучше всего были видны при поперечном сканировании шеи через щитовидный хрящ, внутренние голосовые мышцы выглядели как треугольные гипоехогенные структуры, очерченные медиально гиперэхогенными голосовыми складками, симметрично сближающимися по средней линии во время фонации и при задержке дыхания на выдохе [11, 14, 19]. Во время перемещения датчика вверх/вниз хрящевые структуры (надгортанник, щитовидный хрящ, перстневидный хрящ и кольца трахеи) выглядели гипоехогенными, а граница с просветом дыхательных путей визуализировалась яркой гиперэхогенной линией раздела «воздух – слизистая оболочка». При этом задние отделы гортани и трахеи не визуализировались из-за воздушного столба на пути ультразвука [3, 19]. Всю длину голосовых связок и грушевидный синус можно было определить при косо-поперечном расположении датчика параллельно пластине щитовидного хряща. Перстневидный хрящ визуализировался как подкова при поперечном сканировании [19, 20]. Продольное исследование позволяло определить коническую связку. С помощью УЗИ гортани у начинающих вокалистов измеряли длину голосовых складок при дыхании и фонации [21]. Поперечное ультразвуковое сканирование на уровне гортани и над подъязычной костью позволяло визуализировать грушевидный синус и преднадгортанниковое пространство, остатки пищи в них как участки высокой эхогенности с чувствительностью 86–92% и специфичностью 64–72%, что важно для профилактики аспирационной пневмонии [22]. УЗИ голосовых складок у недоношенных детей при рождении помогало диагностировать закрытие голосовой щели как причины апноэ [23]. Стандартного линейного высокочастотного датчика (13–16 МГц) было достаточно для сканирования структур верхних дыхательных путей. Сильное отражение ультразвука на границе с воздухом отмечается в подскладковом пространстве, создавая артефакты [13, 19, 20].

Проведение эхографии гортани в интересах анестезиологов

В задачи УЗИ в реанимации входят обнаружение щито-перстневидной мембраны для выполнения коникотомии, расчет размеров интубационной трубки по диаметру дыхательных путей, расчет трудной ларингоскопии и интубации по анатомическим размерам лица и шеи, выявление в гортани образований, пареза, отека, секрета до интубации или перед экстубацией [13]. Большинство исследователей пришли к выводу, что идентификация щито-перстневидной мембраны с помощью ультразвука более точна, чем при пальпации [24], при этом поперечное сканирование шеи позволяет идентифицировать ее быстрее, чем продольное, но точность идентификации сходна [25]. Продольная техника называется техникой «нитки жемчуга»: щитовидный, ниже перстневидный и трахеальный хрящи кажутся расположенными в виде гиперэхогенных структур-шариков. Щито-перстневидная мембрана легко идентифицируется между ними. При поперечном УЗИ щитовидный хрящ легко идентифицируется как треугольная крыша, потом по средней линии появляется ярко-белая линия – щито-перстневидная мембрана. Еще ниже перстневидный хрящ узнаваем в виде «черной подковы» [25].

УЗИ используется для прогнозирования трудной интубации или вентиляции через маску, нарушений подвижности складок и аспирации при экстубации [26]. Расстояние от кожи до надгортанника, подъязычной кости, передней комиссуры

Таблица 1

Пороговые значения для предикторов затрудненного прохождения трубки, маски по дыхательным путям

Предикторы	ТПЛ, ТМВ	Пороговое значение (чувствительность, специфичность)
Расстояние от кожи до надгортанника, см	ТПЛ, ТМВ	> 2.54 (82.0; 91.0)
Расстояние от подъязычной кости до подбородка, см	ТПЛ	< 1.085 (75.0; 85.3)
Толщина основания языка, см	ТМВ	> 5.87 (85.0; 91.0)

Примечание. ТПЛ – трудная прямая ларингоскопия; ТМВ – трудная вентиляция через маску.

и толщина мягких тканей передней части шеи на уровне подъязычной кости являются показателями для прогнозирования сложной ларингоскопии и интубации, затрудненного прохождения дыхательных путей [28]. Соотношение расстояний служит предиктором трудной прямой ларингоскопии, а толщина основания языка является предиктором трудной вентиляции через ларингеальную маску – эти дистанции вынесены в табл. 1 в помощь практикующим врачам [29].

При подозрении на стеноз дыхательных путей рекомендуется в качестве первого шага провести УЗИ дыхательных путей, исключить опухоль или объемное образование гортани, которое приводит к сужению дыхательных путей. Прогнозирование и выбор размера интубационной трубки у детей на основании УЗИ путем измерения минимального поперечного диаметра перстневидного хряща и трахеи, а также надувание манжеты трубки под контролем УЗИ способствуют ускорению послеоперационного восстановления пациента и снижают риск осложнений, связанных с интубацией [30–32]. Метаанализы и систематические обзоры показали, что УЗИ дыхательных путей может точнее предсказать размер трахеальной трубки, чем формулы на основе возраста и длины тела [31, 32]. В будущем станет рутинным УЗИ дыхательных путей у постели больного для диагностики причин дисфагии и одышки в общей и неотложной медицине, ортопедии и педиатрии [33].

Определение подвижности складок после операций на органах шеи и грудной клетки

Повреждение возвратного нерва после операций на шее, щитовидной железе, грудной клетке, сердце, пищеводе может проявляться дисфонией, дисфагией, одышкой и диагностироваться с помощью УЗИ гортани [5, 8, 10, 34, 35]. «Золотым стандартом» для оценки движения голосовых связок является фибриноларингоскопия. Несмотря на безопасность, эндоскопия может вызвать дисбаланс между легочным и системным кровообращением и потенциально привести к коллапсу кровообращения, который тем опаснее, чем младше пациент, а при УЗИ гортани статистически значимо меньше были изменения диастолического артериального давления, пульса и насыщения кислородом [5, 36, 37]. Черпаловидные хрящи были хорошо видны при эхографии у большинства пациентов – они предложены в качестве основных эхографических ориентиров при оценке подвижности складок во время УЗИ-мониторинга возвратного нерва интра- и периоперационно в хирургии щитовидной железы [14, 15, 35, 38], в том числе с помощью ЦДК и дуплексного сканирования: скорость смещения голосовых складок при парезе и параличе гортани уменьшалась [34].

При сравнении УЗИ гортани с фиброларингоскопией для оценки подвижности голосовых складок после операций на щитовидной железе, органах грудной клетки и шее определили, что его чувствительность 75–95% и специфичность 95–99% для выявления пареза [7, 34, 36, 39, 40]. Только при двустороннем параличе были трудности в интерпретации полученных результатов [39, 41]. Необходимо создать единый протокол

УЗИ подвижности голосовых складок, что будет способствовать повышению эффективности методики [15, 38], и только в трудных случаях применять фиброларингоскопию [42].

Диагностика опухолей гортани

Эхография позволяет диагностировать опухоли гортани, их стадийность, распространение опухоли на окружающие анатомические образования: гортаноглотку, щитовидный, перстневидный хрящи, мягкие ткани шеи, щитовидную железу, а также выявить рецидив, оценить динамику после лечения, в том числе после ларингэктомии [43–47]. Опухоль чаще выглядит неомогенной гипэхогенной структурой неправильной формы с повышенной васкуляризацией [1, 44, 46]. При оценке инвазии хряща опухолью чувствительность и специфичность УЗИ были аналогичны таковым при компьютерной томографии (КТ) в большинстве внутри- и экстраларингеальных структур. Применение тонкоигльной аспирационной пункционной цитологии и биопсии (в том числе гарпунной) под контролем ультразвука позволяет верифицировать опухоль гортани в 94.8% случаев [43, 45, 46], а также диагностировать метастазы в лимфоузлы шеи. В 2013–2019 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено исследование, где была показана высокая информативность ультразвуковой диагностики в выявлении опухолей гортани и гортаноглотки. Результаты, полученные при УЗИ, сравнивали с другими методами диагностики, данными операции и морфологического исследования. Чувствительность УЗИ в выявлении опухоли гортани и гортаноглотки составила 94.1%, точность – 91.9%, прогностическая ценность положительного результата – 97.5%, а при распространении опухоли на хрящи гортани чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность положительного результата составили соответственно: на щитовидный хрящ – 95.7, 98.4, 97.7, 95.7%; на перстневидный хрящ – 77.8, 100.0, 97.7, 100%; на черпаловидный хрящ – 91.7, 97.3, 96.5, 84.6%; на надгортанник – 28.6, 100.0, 94.2, 100.0% [45]. УЗИ чаще демонстрировало инвазию внутренней пластинки щитовидного хряща, чем КТ (41 в сравнении с 23%). УЗИ и КТ имели коэффициент совпадения 81% при определении стадии опухолевого поражения [46]. Большие перспективы за эндоскопическим (трансоральным) и контрастным УЗИ в диагностике эндофитных и рецидивных опухолей глотки и гортани [45, 46], при оценке состояния неоглотки и раннего выявления глоточного свища после ларингэктомии [47].

Выявление травм и заболеваний гортани, проявляющихся дисфонией и/или стридором

УЗИ гортани позволяло выявлять полипы, папилломы, кисты, рубцы, гемангиомы, узелки голосовых складок, отек Рейнке, а также установленные трахеальные стенты [10, 13, 48–53]. Рецидивирующие респираторные папилломы при эхографии гортани визуализировались в виде экзогенных образований в просвете гортани, соответствующих по раз-

мерам и локализации эндоскопической картине. Если папилломы были на ножке, то ультразвуковое изображение могло изменяться, увеличиваясь при контакте папилломы со стенками гортани [11, 50].

Узелки, фибромы и полипы голосовых складок могут быть обнаружены с помощью УЗИ как экзогенные образования голосовых складок соответствующей локализации [11, 49, 51]. Кисты гортани, локализующиеся в области основания надгортанника, в вестибулярных складках, на голосовых складках визуализировались в виде гипоэхогенных округлых образований с дистальным усилением, что позволяло отличить их от полипа [1, 52, 53]. Ларингоцеле (воздушная киста) плохо визуализировалось в просвете гортани, но пиоцеле и мукоцеле – хорошо [1]. Подскладковые гемангиомы могут выявляться гипоэхогенными образованиями, как округлыми, так и неоднородной эхогенности, при их локализации на передней и боковых стенках, ЦДК помогало оценить гиперваскуляризацию данных образований [54]. Амилоидоз гортани при эхографии был представлен структурой неоднородной сниженной эхогенности, в режиме ЦДК кровотока регистрировался преимущественно по его периферии [55]. УЗИ выявляло у детей заболевания гортани, проявляющиеся дисфонией и стридором, с чувствительностью 87–88% и специфичностью 100% по сравнению в фиброларингоскопией [52, 56].

Ларингомалация – известная причина стридора у новорожденных и детей грудного возраста, который обычно сам проходит к двум-трем годам. Такой ребенок обязательно должен пройти ларингоскопию для подтверждения диагноза, исключить паралич голосовых связок или кисту гортани. Альтернативой может быть УЗИ гортани. Чувствительность эхографии гортани при диагностике ларингомалации составила 78% и специфичность 90% [57].

УЗИ гортани в В-режиме и в режиме доплерографии с фонаторными пробами позволяло визуализировать нарушение координации работы мышц гортани в виде напряжения вестибулярного отдела гортани, ограничения подвижности, наличия неполного смыкания и отсутствия вибрации голосовых складок при фонации у 17 пациентов с функциональной дисфонией [58].

На основании опыта обследования 15 детей с травмами гортани УЗИ гортани рекомендуют в качестве дополнительного неинвазивного диагностического метода в каждом случае повреждения гортани [59]. Проведение эхографии позволило увидеть рыбную кость в мягких тканях гортаноглотки [60].

Диагностика сонного апноэ

По результатам УЗИ структур верхних дыхательных путей у 82 детей с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) не было выявлено существенной разницы в размерах миндалин между детьми с СОАС и детьми с первичным храпом, но среднее значение боковой стенки глотки и общая толщина шеи на уровне неба были больше у детей с апноэ. УЗИ гортани при этом позволяло исключить ларингеальные причины дыхательной обструкции [61].

Определение места введения препарата при лечении пареза гортани и спастической дисфонии

Введение иглы в гортань для проведения электромиографии или инъекции при лечении паралича гортани выполнимо под контролем УЗИ, что доказано на трупном материале и в клинике [62–64]. Под контролем эхографии перспективными

являются инъекции ботулинического токсина пациентам со спастической дисфонией [65].

Оценка глотания

Заинтересованность врачей в диагностике дисфагии существует, УЗИ может помочь решить эту проблему [13, 22, 66, 67]. До настоящего времени было трудно исследовать функцию глотания без использования инвазивных и дорогостоящих методов, таких как видеофлюорографическое исследование или волоконно-оптическая эндоскопия. УЗИ является неинвазивной и относительно недорогой процедурой, а необходимое оборудование отличается высокой портативностью благодаря таким инновациям, как беспроводные зонды и планшетные устройства мониторинга. Процесс использования ультразвука для визуализации мышц, участвующих в глотании, пищевода и гортани, а также методы, используемые для оценки этих структур, подробно описаны и могут применяться на практике [67].

Оценка функций гортани при COVID-19

Для пациентов с подозрением на патологию гортани в условиях пандемии SARS-CoV-2 с целью снижения воздействия инвазивных маневров, производящих аэрозоль, таких как эндоскопия, может быть использовано чрескожное УЗИ гортани для оценки функции голосовых связок, диагностики заболеваний гортани у младенцев и детей, оценки нарушений глотания, выявления рака гортани, выполнения крикотиреоидотомии и электромиографии гортани под ультразвуковым контролем. Это исследование обеспечивает быструю и неинвазивную оценку движения голосовых складок для принятия обоснованных решений о безопасности кормления, проходимости дыхательных путей и продолжении лечения [12, 68].

Допплерография гортани

В исследовании Е.Б. Ольховой и соавт. оценивали возможности доплерографии гортани у детей [53]. Допплеровское окрашивание вестибулярных складок отмечалось на всем их протяжении симметрично по интенсивности и продолжительности с обеих сторон. Голосовые складки окрашивались только по свободному краю, и цветом выделялся находящийся в просвете воздух, размеры цветового воздушного столба выходили за пределы просвета гортани, что не позволяло оценить размеры голосовой щели [53, 69]. При диагностике рубцовых стенозов передних отделов гортани выявлялись границы рубца по краю окрашенной зоны и просвет из-за цветного окрашивания проходящего воздуха. Расположение патологического процесса в передних 2/3 голосовой щели позволяло определить «дефект наполнения» в окрашенном потоке воздуха через гортань. Парез гортани при ЦДК выявлялся нагляднее, чем в В-режиме: на неподвижной половине гортани были более слабые цветовые сигналы [11, 53, 70], а благодаря окрашиванию движущегося столба воздуха лучше выявлялись стенозы дыхательных путей, травматические изменения, гемангиомы гортани, дискоординация мышц при функциональной дисфонии [3, 53, 54, 58, 69, 71].

Перспективы использования УЗИ гортани

Благодаря использованию 3D-моделирования, высокочастотных исследований, панорамных изображений, техники Nakagami, ЦДК, дуплексного сканирования становится возможным количественное измерение параметров движения голосовых складок, фонационной функции гортани [20, 27, 34, 54, 72–74]. Ультразвуковая эластография применима для оценки жесткости, динамических движений и симметрии

вестибулярных складок у взрослых, у здоровых пожилых людей может наблюдаться повышенная их жесткость [74]. Ультразвуковая визуализация Nakagami, основанная на статистике сигналов обратного рассеяния, является новым параметрическим методом визуализации, который дополняет обычное В-сканирование определением морфологических характеристик тканей, визуализацией относительных концентраций коллагеновых и эластических волокон, которые являются ключевыми факторами, влияющими на биомеханические свойства голосовых складок [54].

Многие исследователи утверждают, что хорошие навыки УЗИ пациентов с патологией головы и шеи позволяют экономически более выгодно и безопасно обследовать пациента [11, 19, 20].

Заключение

Результаты обзора продемонстрировали, что УЗИ гортани может быть эффективным методом оценки состояния органа и дыхательных путей, оно неинвазивно, не требует специальной подготовки и анестезии, доступно для врачей и пациентов, хорошо переносится последними по сравнению с фиброларингоскопией и безопаснее в сравнении с КТ. УЗИ гортани может применяться как для диагностики различной патологии гортани – парезов, папилломатоза, ларингомалиции, узелков голосовых складок, опухолей, рубцов, кист, полипов, так и для определения размеров интубационной трубки, прогнозирования трудной интубации, выявления нарушений глотания, решения вопросов определения певческого голоса у молодых вокалистов, определения точного места для выполнения коникотомии. Развитие новых УЗИ-технологий будет способствовать усовершенствованию методов исследования гортани.

Литература

1. Велькоборски Х.-Ю. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний головы и шеи. – Москва: МЕДпресс-Информ. – 2016. – С. 176. [Welkoborsky H.-J. et al. Ultrasound diagnostics of the head and neck diseases. – Moscow: MEDpress-Inform. – 2016. – P. 176. In Russian].
2. Kitamura T. et al. Ultrasonic diagnosis in otorhinolaryngology // *The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly*. – 1969. – V. 48. – No 5. – С. 329–337.
3. Ольхова Е.Б. и др. Ультразвуковое исследование гортани: возможности, перспективы, ограничения // *Вестник оториноларингологии*. – 2009. – Т. 5. – С. 9–12. [Ol'khova E.B. et al. Laryngeal ultrasound studies: potential, prospects, limitations // *Vestnik otorinolaringologii*. – 2009. – No 5. – P. 9–12. In Russian].
4. Zajkowski P. et al. Ultrasound imaging in laryngology // *Otolaryngol. Pol.* – 2007. – V. 61. – No 4. – P. 544–549. In Polish. DOI: 10.1016/S0030-6657(07)70481-X.
5. Hamilton C.E. et al. Assessment of vocal cord motion using laryngeal ultrasound in children: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2021. – V. 22. – No 10. – P. e532–e539. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002734.
6. Woo J.W. et al. Novel gel pad laryngeal ultrasound for vocal cord evaluation // *Thyroid*. – 2017. – V. 27. – No 4. – P. 553–557. DOI: 10.1089/thy.2016.0402.
7. Woo J.W. et al. Comparison of ultrasound frequency in laryngeal ultrasound for vocal cord evaluation // *Surgery*. – 2017. – V. 161. – No 4. – P. 1108–1112. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.013.
8. Сипачев Н.В. и др. Диагностическая эффективность ультрасонографии гортани у пациентов с заболеваниями щитовидной железы // *Вестник оториноларингологии*. – 2022. – Т. 87. – № 1. – С. 27–32. [Sipachev N.V. et al. Diagnostic efficiency of transcutaneous laryngeal ultrasound in assessing the mobility of vocal cord in patients with thyroid disease // *Vestnik otorinolaringologii*. – 2022. – V. 87. – No 1. – P. 27–32. In Russian]. DOI: 10.17116/otorino20228701127.
9. Beale T. et al. High-resolution laryngeal US: imaging technique, normal anatomy, and spectrum of disease // *Radiographics*. – 2020. – V. 40. – No 3. – P. 775–790. DOI: 10.1148/rg.2020190160.
10. Arens C. et al. Endoscopic ultrasound of the larynx // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – V. 24. – No 2. – P. 128–134. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000242.
11. Субботина М.В. Диагностическая эффективность ультразвукового сканирования и доплерографии при патологии гортани. *Вестник оториноларингологии*. – 2023. – Т. 88. – № 5. – С. 27–33. [Subbotina M.V. Diagnostic efficiency of transcutaneous ultrasound scanning and Dopplerography in laryngeal pathology // *Vestnik otorinolaringologii*. – 2023. – V. 88. – No 5. – P. 27–33. In Russian]. DOI: 10.17116/otorino20238805127.
12. Cergan R. et al. Ultrasonography of the larynx: Novel use during the SARS-CoV-2 pandemic (Review) // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – V. 21. – No 3. – P. 273. DOI: 10.3892/etm.2021.9704.
13. You-Ten K.E. et al. Point-of-care ultrasound (POCUS) of the upper airway // *Can. J. Anaesth.* – 2018. – V. 65. – No 4. – P. 473–484. DOI: 10.1007/s12630-018-1064-8.
14. Carneiro-Pla D. et al. Feasibility of surgeon-performed transcutaneous vocal cord ultrasonography in identifying vocal cord mobility: a multi-institutional experience // *Surgery*. – 2014. – V. 156. – P. 1597–1602. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.071.
15. Ветшев П.С. и др. Ультразвуковое исследование гортани в диагностике нарушений подвижности голосовых складок // *Эндокринная хирургия*. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 5–14. [Vetshev P.S. et al. Ultrasonography of the larynx for diagnosis of the vocal folds mobility impairment // *Endocrine Surgery*. 2016. – V. 10. – No 3. – P. 5–14. In Russian]. DOI: 10.14341/serg201635-14.
16. Wang C.P. et al. Transcutaneous ultrasound for evaluation of vocal fold movement in patients with thyroid disease // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V. 81. – No 3. – P. e288–291. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.09.020.
17. Hu Q. et al. High-frequency sonographic measurements of true and false vocal cords // *J. Ultrasound Med.* – 2010. – V. 29. – No 7. – P. 1023–1030. DOI: 10.7863/jum.2010.29.7.1023.
18. Klinge K. et al. Synchronous video laryngoscopy and sonography of the larynx in children // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2016. – V. 273. – No 2. – P. 439–445. DOI: 10.1007/s00405-015-3788-1.
19. Singh M. et al. Use of sonography for airway assessment: an observational study // *J. Ultrasound Med.* – 2010. – V. 29. – No 1. – P. 79–85. DOI: 10.7863/jum.2010.29.1.79.
20. Costache A. et al. Ultrasonographic anatomy of head and neck – a pictorial for the ENT specialist // *Med. Ultrason.* – 2015. – V. 17. – No 1. – P. 104–108. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.171.aco.
21. Субботина М.В. и др. Влияние длины голосовых складок на диапазон голоса у начинающих вокалистов // *Российская оториноларингология*. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 43–49. [Subbotina M.V. et al. Effect of voice fold length on voice range in novice vocalists // *Russian otorhinolaryngology*

- (Rossiiskaya otorinolaringologiya). – 2021. – V. 20. – No 2. – P. 43–49. In Russian]. DOI: 10.18692/1810-4800-2021-2-43-49.
22. Miura Y. et al. Establishing a methodology for ultrasound evaluation of pharyngeal residue in the pyriform sinus and epiglottic vallecula // *Respir. Care*. 2020. – V. 65. – No 3. – P. 304–313. DOI: 10.4187/respcare.07002.
 23. Heesters V. et al. The vocal cords are predominantly closed in preterm infants <30 weeks gestation during transition after birth // *Resuscitation*. – 2024. – V. 194. – P. 110053. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.110053.
 24. Hung K.C. et al. Comparison between ultrasound-guided and digital palpation techniques for identification of the cricothyroid membrane: a meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* – 2021. – V. 126. – No 1. – P. e9–e11. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.012.
 25. Kristensen M.S. et al. A randomised cross-over comparison of the transverse and longitudinal techniques for ultrasound-guided identification of the cricothyroid membrane in morbidly obese subjects // *Anaesthesia*. – 2016. – V. 71. – No 6. – P. 675–683. DOI: 10.1111/anae.13465.
 26. Sotoodehnia M. et al. Prediction of difficult laryngoscopy / difficult intubation cases using upper airway ultrasound measurements in emergency department: a prospective observational study // *BMC Emerg. Med.* – 2023. – V. 23. – No 1. – P. 78. DOI: 10.1186/s12873-023-00852-4.
 27. Ning L. et al. A quantitative study of airway ultrasound in predicting difficult laryngoscopy: A prospective study // *Chin. J. Traumatol.* – 2023. – V. 26. – No 6. – P. 351–356. DOI: 10.1016/j.cjtee.2023.09.005.
 28. Wang X. et al. Ultrasound measurements for evaluation of changes in upper airway during anesthesia induction and prediction difficult laryngoscopy: a prospective observational study // *Sci. Rep.* – 2022. – V. 12. – No 1. – P. 18564. DOI: 10.1038/s41598-022-21695-2.
 29. Nakazawa H. et al. Airway ultrasound for patients anticipated to have a difficult airway: Perspective for personalized medicine // *World J. Clin. Cases.* – 2023. – V. 11. – No 9. – P. 1951–1962. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i9.1951.
 30. Parpucu U.M. et al. The effect of the ultrasonography measurement method and the conventional measurement method used in endotracheal tube size selection in the pediatric patient group on postextubation complications and patient recovery // *Cureus*. – 2023. – V. 15. – No 9. – P. e46184. DOI: 10.7759/cureus.46184.
 31. Gupta B. et al. Prediction of endotracheal tube size in the pediatric age group by ultrasound: A systematic review and meta-analysis // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2022. – V. 38. – No 3. – P. 371–383. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_650_20.
 32. Saravia A. et al. Examining the pediatric subglottic airway by ultrasound: A systematic review // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2023. – V. 166. – P. 111482. DOI: 10.1016/j.ijporl.2023.111482.
 33. Gottlieb M. et al. Ultrasound for airway management: An evidence-based review for the emergency clinician // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – V. 38. – No 5. – P. 1007–1013. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.12.019.
 34. Wolff S. et al. Transcutaneous laryngeal ultrasonography in vocal fold assessment before and after thyroid surgery in light of recent studies // *Pol. J. Radiol.* – 2022. – V. 87. – P. e195–e201. DOI: 10.5114/pjr.2022.115154.
 35. Su E. et al. Laryngeal ultrasound detects vocal fold immobility in adults: a systematic review // *J. Ultrasound Med.* – 2022. – V. 41. – No 8. – P. 1873–1888. DOI: 10.1002/jum.15884.
 36. Ongkasuwan J. et al. Laryngeal ultrasound and vocal fold movement in the pediatric cardiovascular intensive care unit // *Laryngoscope*. – 2017. – V. 127. – No 1. – P. 167–172. DOI: 10.1002/lary.26051.
 37. Sanchez-Jacob R. et al. Ultrasound of the vocal cords in infants // *Pediatr. Radiol.* – 2022. – V. 52. – No 9. – P. 1619–1626. DOI: 10.1007/s00247-021-05235-0.
 38. Patel A. et al. Transcutaneous laryngeal ultrasound for vocal cord paralysis assessment in patients undergoing thyroid and parathyroid surgery – a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Med.* – 2021. – V. 10. – No 22. – P. 5393. DOI: 10.3390/jcm10225393.
 39. Shah M.K. et al. Comparison of transcutaneous laryngeal ultrasound with video laryngoscope for assessing the vocal cord mobility in patients undergoing thyroid surgery // *Auris Nasus Larynx*. – 2019. – V. 46. – No 4. – P. 593–598. DOI: 10.1016/j.anl.2018.12.007.
 40. Friesen T.L. et al. Feasibility and accuracy of laryngeal ultrasound for the assessment of vocal cord mobility in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2022. – V. 159. – P. 111193. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111193.
 41. Izadi S. et al. Diagnostic accuracy of laryngeal ultrasound for evaluating vocal fold movement impairment in children // *J. Pediatr. Surg.* – 2024. – V. 59. – No 1. – P. 109–116. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.09.017.
 42. Da Costa B.O.I. et al. Transcutaneous laryngeal ultrasonography for the assessment of laryngeal function after thyroidectomy: a review // *Ear Nose Throat J.* – 2021. – V. 100. – No 6. – P. 439–446. DOI: 10.1177/0145561319870487.
 43. Гафурова А.И. Возможности УЗ-диагностики органов головы и шеи // *Российская оториноларингология*. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С. 91–97. [Gafurova A.I. The opportunities of ultrasonic diagnostics of head and neck organs // *Russian Otorhinolaryngology*. – 2018. – V. 97. – No 6. – P. 91–97. In Russian]. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-6-91-97.
 44. Кожанов Л.Г. и др. Клиническое значение эхосонаграфии гортани в диагностике рака // *Вестник оториноларингологии*. – 2008. – Т. 2 (прил.). – С. 46–49. [Kozhanov L.G. et al. The clinical significance of laryngeal echosonography in the diagnosis of cancer // *Vestnik otorinolaringologii*. – 2008. – V. 2(suppl.). – P. 46–49. In Russian].
 45. Аллахвердиева Г.Ф. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей гортани и гортаноглотки // *Опухоли головы и шеи*. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 17–28. [Allakhverdieva G.F. et al. Utility of ultrasound examination in the diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal cancers // *Head and Neck Tumors (Opukholi golovy i shei)*. – 2019. – V. 9. – No 2. – P. 17–28. In Russian]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-17-28.
 46. Ahn D. et al. Ultrasonography for masses of the pharynx and larynx and assessment of laryngeal squamous cell carcinoma // *Auris Nasus Larynx*. – 2022. – V. 49. – No 5. – P. 868–874. DOI: 10.1016/j.anl.2022.03.002.
 47. Ahn D. et al. Ultrasonographic swallowing examination for early detection of neopharyngeal fistula after salvage total laryngectomy: a preliminary study // *Head Neck*. – 2019. – V. 41. – No 6. – P. 1804–1808. DOI: 10.1002/hed.25617.
 48. Tsui P.H. et al. Ultrasound imaging of the larynx and vocal folds: recent applications and developments // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2012. – V. 20. – No 6. – P. 437–442. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835896b4.
 49. Bisetti M.S. et al. Non-invasive assessment of benign vocal folds lesions in children by means of ultrasonography // *Int. J.*

- Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2009. – V. 73. – No 8. – P. 1160–1162. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.05.004.
50. Bryson P.C. et al. High-resolution ultrasound in the evaluation of pediatric recurrent respiratory papillomatosis // Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery. – 2009. – V. 135. – No 3. – P. 250–253. DOI: 10.1001/archoto.2008.544.
 51. Ongkasuwan J. et al. Laryngeal ultrasound and pediatric vocal fold nodules // Laryngoscope. – 2017. – V. 127. – No 3. – P. 676–678. DOI: 10.1002/lary.26209.
 52. Gadalla A.A.E.H. et al. Value of laryngeal ultrasound in comparison with flexible laryngoscope in diagnosis of various laryngeal masses: a cross-sectional study // Egypt J. Radiol. Nucl. Med. – 2022. – V. 53. – P. 223. DOI: 10.1186/s43055-022-00904-y.
 53. Ольхова Е.Б. и др. Диагностическая роль ультразвукового доплеровского исследования гортани у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 3. – С. 42–51. [Ol'khova E.B. et al. Diagnostic role of the ultrasound Doppler study of larynx in children // Ultrasound and functional diagnostics. – 2006. – No 3. – P. 42–51. In Russian].
 54. Sun X. et al. Applied value of color Doppler flow imaging in diagnosis of congenital subglottic haemangioma in infant // Lin Chuang Er. Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2021. – V. 35. – No 4. – P. 321–324. In Chinese. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.
 55. Субботина М.В. и др. Случай амилоидоза гортани у 13-летней девочки // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 4. – С. 48–50. [Subbotina M.V. et al. A case report of amyloidosis of the larynx in a 13-year-old girl // Bulletin of Otorhinolaryngology (Vestnik otorinolaringologii). – 2019. – V. 84. – No 4. – P. 48–50. In Russian]. DOI: 10.17116/otorino20198404148
 56. Friedman S. et al. The role of laryngeal ultrasound in the assessment of pediatric dysphonia and stridor // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2019. – V. 122. – P. 175–179. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.04.017.
 57. Friedman S. et al. Laryngeal ultrasound for the diagnosis of laryngomalacia in infants // Pediatr. Pulmonol. – 2018. – V. 53. – No 6. – P. 772–777. DOI: 10.1002/ppul.23964.
 58. Криштопова М.А. и др. Ультрасонография гортани в диагностике и лечении функциональных дисфоний // Голова и шея. Российский журнал. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 42–51. [Kryshoptova M.A. et al. The laryngeal ultrasound in the assessment and treatment of functional dysphonia // Head and neck. Russian Journal. – 2020. – V. 8. – No 4. – P. 42–51. In Russian]. DOI: 10.25792/HN.2020.8.4.42–51.
 59. Zawadzka-Glos L. et al. External laryngeal injuries in children – comparison of diagnostic methods // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2013. – V. 77. – No 9. – P. 1582–4. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.07.016.
 60. Уполовнева М.В. и др. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении инородных тел глотки и пищевода (клинический случай) // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2021. – Т. 52. – № 4. – С. 13–15. [Upolovneva M.V. et al. The ability of ultrasound diagnostics in foreign bodies detection of pharynx and esophagus (clinical case) // Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Vestnik Chelyabinskoy oblastnoj klinicheskoy bol'nicy). – 2021. – V. 52. – No 4. – P. 13–15. In Russian].
 61. Lin C.Y. et al. Ultrasonographic evaluation of upper airway structures in children with obstructive sleep apnea // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2018. – V. 144. – No 10. – P. 897–905. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.1809.
 62. Schneider-Stickler B. et al. Ultrasound-guided injection into the lateral crico-arytenoid muscle: a pilot study // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2023. – V. 280. – No 6. – P. 2877–2883. DOI: 10.1007/s00405-023-07843.
 63. Klinge K. et al. Ultrasonography-guided electromagnetic needle tracking in laryngeal electromyography // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2019. – V. 276. – No 4. – P. 1109–1115. DOI: 10.1007/s00405-019-05360-5.
 64. Ng S.K. et al. Combined ultrasound/endoscopy-assisted vocal fold injection for unilateral vocal cord paralysis: a case series // Eur. Radiol. – 2012. – V. 22. – No 5. – P. 1110–1113. DOI: 10.1007/s00330-011-2337-6.
 65. Kunieda C. et al. Botulinum toxin injection for abductor spasmodic dysphonia under cervical ultrasonography guidance // Auris Nasus Larynx. – 2023. – V. 51. – No 2. – P. 361–364. DOI: 10.1016/j.anl.2023.09.008.
 66. Viviers M. et al. Enhanced rapid review of the applicability of ultrasound in the assessment of sucking, swallowing and laryngeal function in the paediatric population // Int. J. Lang Commun. Disord. – 2022. – V. 57. – No 2. – P. 422–440. DOI: 10.1111/1460-6984.12695.
 67. Maeda K. et al. Ultrasonography for eating and swallowing assessment: a narrative review of integrated insights for noninvasive clinical practice // Nutrients. – 2023. – V. 15. – No 16. – P. 3560. DOI: 10.3390/nu15163560.
 68. Sciancalepore P.I. et al. Clinical usefulness of transcutaneous laryngeal ultrasonography in otolaryngology practice during COVID-19 pandemic: a literature review // J. Ultrasound. – 2023. – V. 26. – No 1. – P. 1–12. DOI: 10.1007/s40477-022-00720-0.
 69. Агаева З.А. и др. Возможности ультразвукового исследования с применением цветового доплеровского картирования при оценке патологических изменений в гортани // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – Т. 129. – № 6. – С. 15–17. [Agaeva Z.A. et al. Potential of ultrasonic scanning involving of color doppler mapping in estimating of pathologic changes in larynx // Kuban Scientific Medical Bulletin (Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik). – 2011. – V. 129. – No 6. – P. 15–17. In Russian].
 70. Lu Y.A. et al. Pathophysiological mechanisms underlying unilateral vocal fold paralysis in female patients: an ultrasonographic study // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2023. – V. 16. – No 4. – P. 395–402. DOI: 10.21053/ceo.2023.01046.
 71. Nair A.D. et al. Diagnostic dilemma in an infant with stridor: ultrasound to the rescue! // Emerg. Radiol. – 2022. – V. 29. – No 5. – P. 929–932. DOI: 10.1007/s10140-022-02064-y.
 72. Hsiao T.Y. et al. Noninvasive assessment of laryngeal phonation function using color Doppler ultrasound imaging // Ultrasound Med. Biol. – 2001. – V. 27. – No 8. – P. 1035–1040. DOI: 10.1016/s0301-5629(01)00399-4.
 73. Rai S. et al. Normative data for certain vocal fold biomarkers among young normophonic adults using ultrasonography // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2023. – V. 280. – No 9. – P. 4165–4173. DOI: 10.1007/s00405-023-08025-6.
 74. Chandra L. et al. Ultrasound elastography detects age-related changes in adult false vocal folds // J. Ultrasound Med. – 2023. – V. 42. – No 3. – P. 575–583. DOI: 10.1002/jum.16033.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

С.В. Журавлев^{1,2}, Ю.Ю. Отставнова¹, А.А. Федорова^{1,2*}

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

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

THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

S.V. Zhuravlev^{1,2}, Yu.Yu. Otstavnova¹, A.A. Fedorova^{1,2*}

¹Clinical Hospital No 1 of Department of President Administration, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of President Administration, Moscow, Russia

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

Аннотация

В последние годы в медицинской общественности отмечается большой интерес к проблеме синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и ассоциированных с ним причин. Диагностический поиск и анализ возможных причин развития СОАС имеют важное значение в клинической практике. Взаимосвязь между апноэ и заболеваниями щитовидной железы на сегодняшний день остается недостаточно изученной. В обзоре приведены данные многочисленных работ, однако вопрос об ассоциации дисфункции щитовидной железы и СОАС остается дискуссионным, что связано с полученными противоположными результатами некоторых исследований.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, щитовидная железа, гипотиреоз, гипертиреоз.

Abstract

Lately, the medical community has demonstrated a great interest to the problem of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) and its associated causes. Diagnostic search and analysis of OSA possible causes are important issues in the clinical practice. The relationship between apnea and thyroid diseases remains poorly understood to date. The review presents findings from numerous studies on the discussed issue; however, the relationship between thyroid dysfunction and OSA still remains controversial because of opposite results obtained in some studies.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Ссылка для цитирования: Журавлев С.В., Отставнова Ю.Ю., Федорова А.А. Взаимосвязь заболеваний щитовидной железы с синдромом обструктивного апноэ сна. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 100–104.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня насыщения гемоглобина крови кислородом, грубой фрагментацией сна, храпом и избыточной дневной сонливостью. СОАС – это нарушение дыхания во сне, которое наиболее распространено среди людей среднего и старшего возраста. Согласно статистическим данным, в России СОАС страдает около 48.9% [1], в США – 26% населения в возрасте от 30 до 70 лет [2]; в Чили этот показатель достигает 49% [3]. В глобальном исследовании A.V. Benjafield и соавт., посвященном оценке распространенности СОАС во всем мире, было обозначено, что около 1 млрд взрослых людей в возрасте 30–69 лет могут страдать обструктивным апноэ сна и около 425 млн – СОАС от умеренной до тяжелой степени тяжести [4].

СОАС может быть связан со многими системными заболеваниями. Пациенты с СОАС обращаются к врачам-кардиологам, терапевтам, неврологам, урологам, эндо-

кринологам с неспецифическими жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, периодические повышения артериального давления, головные боли, перебои в работе сердца, сонливость днем, раздражительность, храп, частые пробуждения во сне, снижение потенции, увеличение массы тела [5]. Несмотря на то что жалобы на нарушения со стороны сна не входят в число наиболее частых симптомов, которые врачи клинических специальностей связывают с заболеваниями щитовидной железы, дисфункции щитовидной железы и сна часто встречаются одновременно. В то же время врачи-сомнологи должны быть информированы о возможных причинах СОАС: кардиологических, эндокринологических и т.д. В частности, гипертиреоз и гипотиреоз клинически взаимосвязаны с такими нарушениями сна, как бессонница, синдром беспокойных ног (СБН) и обструктивное апноэ, что обуславливает важность своевременного выявления и лечения дисфункции щитовидной железы у пациентов с этими распространенными нарушениями сна [6].

Дисфункция щитовидной железы может способствовать развитию множества симптомов, которые затра-

гивают практически все системы организма, включая функцию сна. Например, при гипотиреозе частота встречаемости СОАС составляет от 1.2 до 11% [7], а распространенность субклинического гипотиреоза колеблется от 8 до 17% [8–11].

Нарушения со стороны функции щитовидной железы обычно не считаются одной из основных причин СОАС, однако могут способствовать его развитию. Данные литературы в этом отношении противоречивы. Так, в исследовании Т. Mete и соавт. указывается, что у некоторых пациентов с гипотиреозом может быть увеличен размер щитовидной железы, что является причиной или усугубляет уже имеющуюся обструкцию верхних дыхательных путей. Гипотиреоз также может изменить вентиляционную активность и функцию дыхательных мышц [12]. Предполагаемые механизмы связи СОАС и гипотиреоза включают отложение мукопротеинов в верхних дыхательных путях, вызывающее их обструкцию, нарушение регуляторного контроля мышц – расширителей глотки вследствие нейропатии и депрессии дыхательного центра [13]. При гипотиреозе причиной развития апноэ сна может стать сужение верхних дыхательных путей вследствие инфильтрации мягких тканей глотки мукополисахаридами и белком [14]. Еще одним важным аспектом может служить повышение уровня цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, а также субклиническое воспаление, вероятно связанное с окислительным дистрессом. Нарушение оксигенации тканей вызывает снижение активности дейодиназы-1 и индукцию активности дейодиназы-3, происходит снижение выработки гормонов щитовидной железы [15–18]. Кроме того, ожирение, микседема верхних дыхательных путей, изменения экспрессии тяжелых цепей миозина в мышцах, расширяющих глотку, а также нарушение регуляции на уровне хеморецепторов и депрессия в дыхательном центре являются возможными механизмами, вызывающими СОАС у пациентов с гипотиреозом. По мнению авторов исследования, у таких пациентов отмечается уменьшение проявлений апноэ сна при назначении гормональной заместительной терапии [19].

По данным С.С. Lin и соавт., заместительная терапия T_4 улучшила симптомы СОАС у некоторых пациентов [20]. W.V. Kittle и соавт. выявили, что терапия гормонами щитовидной железы может уменьшить (в некоторых случаях полностью устранить) эпизоды апноэ и десатурации, способствуя повышению удовлетворенности и эффективности сна [21].

По результатам исследования И.В. Мисниковой и соавт. оценивали риск апноэ сна у 282 стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников (шкалы сонливости Epworth, анкеты для скрининга синдрома «апноэ сна» и риска апноэ сна (Берлинский опросник)). Восемьдесят одному пациенту было проведено ночное кардиореспираторное мониторирование для выявления реальной распространенности нарушений дыхания во сне. В результате проведенного анализа высокий риск нарушения дыхания во сне по Берлинскому опроснику был выявлен у 59.9% (160 из 267) пациентов, по анкете для скрининга «апноэ сна» – у 53.53% (144 из 269) пациентов, избыточная дневная сонливость (≥ 11 баллов) отмечена у 21.66% (60 из 277) пациентов, обследованных по шкале сонливо-

сти Epworth. Апноэ сна было выявлено у 84% (68 из 81) пациентов, которым был выполнен кардиореспираторный мониторинг. Тяжелая степень апноэ зарегистрирована у 38.2% (26 из 68). Наиболее высокий риск апноэ сна по Берлинскому опроснику и анкете для скрининга «апноэ сна» отмечался у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, акромегалией и гиперкортицизмом. Избыточная дневная сонливость по шкале Epworth была наиболее выражена у пациентов с гиперкортицизмом и тиреотоксикозом. Авторы заключили, что высокий риск наличия апноэ сна у стационарных пациентов с различной эндокринной патологией определяет необходимость включения активного скрининга в алгоритм их стационарного обследования для исключения нарушений дыхания во сне [22].

В то же время Р. Bielicki и соавт. пришли к выводу, что, хотя гипотиреоз может быть сопутствующим, если не первопричинным, компонентом СОАС у некоторых пациентов, большинство из них имеют нормальную функцию щитовидной железы или не имеют улучшения симптомов при лечении заболеваний щитовидной железы [23]. В исследовании М. Vrugneel и соавт. было показано, что уровни тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и тироксина (T_4) существенно не различались среди пациентов с умеренным или тяжелым СОАС. Это позволяет предположить, что уровни гормонов щитовидной железы не обязательно являются маркером тяжести СОАС [24]. Т. Mete и соавт. обследовали 150 пациентов с полисомнографически диагностированным СОАС (50 легких, 50 средних и 50 тяжелых случаев) и не выявили значимой связи между тяжестью СОАС и уровнем гормонов щитовидной железы [12].

А. Petrone и соавт. обследовали 125 пациентов с СОАС средней и тяжелой степени. Контрольная группа состояла из 60 пациентов с нормальным ночным дыханием. Авторами было показано, что у 10.4% пациентов с СОАС был синдром нетиреоидного заболевания (НТЗ), они имели нормальный уровень ТТГ и низкий уровень T_3 . У 8% пациентов в группе СОАС был выявлен субклинический гипотиреоз, у них отмечался повышенный уровень ТТГ и нормальный уровень T_4 . При этом ни у одного из пациентов контрольной группы не было выявлено НТЗ или субклинического гипотиреоза. У пациентов с НТЗ наблюдалось снижение средней ночной сатурации кислорода и увеличение времени с сатурацией кислорода ниже 90%. После лечения постоянным положительным давлением в дыхательных путях у всех пациентов с НТЗ наблюдалось повышение уровня T_3 до референсных значений, а у 75% пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдалось снижение уровня ТТГ [25].

S.A. Bahammam и соавт. было обследовано 270 пациентов, направленных на консультацию к сомнологу по поводу нарушений сна, которым измеряли уровни ТТГ и T_4 для определения распространенности заболеваний щитовидной железы. Среди пациентов с подтвержденным СОАС распространенность впервые выявленного клинического гипотиреоза составила 0.4%, тогда как у пациентов без СОАС она составила 1.4%. У 26 (9.6%) пациентов с СОАС ранее был диагностирован клинический гипотиреоз, по поводу которого они принимали заместительную терапию тироксином. Однако распространенность впервые выявленного субклинического

гипотиреоза составила 11.1% у пациентов с СОАС и 4% у пациентов без СОАС. Распространенность клинического гипотиреоза среди пациентов с СОАС женского и мужского пола составила 23.9 и 3.8% соответственно. Авторы исследования пытались определить распространенность заболеваний щитовидной железы среди 347 пациентов с диагностированным СОАС, а также характеристики и предикторы заболеваний щитовидной железы, связанных с СОАС. У всех пациентов, направленных в центр нарушений сна для выполнения полисомнографии (ПСГ), лабораторно определяли уровни ТТГ и T_4 в сыворотке крови. Средний возраст пациентов с СОАС (271 человек) составлял 48.7 ± 14.1 года, индекс массы тела (ИМТ) – 37.7 ± 9.6 кг/м² и индекс апноэ–гипопноэ (ИАГ) – 55.2 ± 37 в час; средний возраст пациентов без СОАС (76 человек) составлял 40.8 ± 14.9 года, ИМТ – 33.7 ± 8.9 кг/м² и ИАГ – 3.8 ± 3.1 в час. У пациентов с СОАС частота впервые выявленного клинического гипотиреоза составила 0.4%, а впервые выявленного субклинического гипотиреоза – 11.1%. При этом у пациентов без СОАС распространенность впервые диагностированного клинического гипотиреоза составила 1.4%, а впервые диагностированного субклинического гипотиреоза – 4%. Случаев выявления клинического или субклинического гипертиреоза в исследуемой группе не было [10].

A. Genger и соавт. обследовали 120 пациентов с целью определить частоту СОАС в основной группе с диагнозом «субклинический гипотиреоз» (60 человек) и в контрольной группе без диагноза «субклинический гипотиреоз» (60 человек). Обе группы сравнивали по демографическим и антропометрическим характеристикам, наличию сопутствующих хронических заболеваний и результатам ПСГ. Достоверной разницы в частоте и тяжести СОАС среди обследованных пациентов обеих групп выявлено не было. Однако была обнаружена разница в показателях индекса десатурации кислорода, ИАГ в фазе быстрого сна, ИАГ в положении сна на спине и индексе пробуждений в группе с субклиническим гипотиреозом с СОАС. A. Genger и соавт. была также изучена частота встречаемости СОАС у пациентов основной группы с диагнозом «субклинический гипотиреоз» (60 человек) и контрольной группы без диагноза «субклинический гипотиреоз» (60 человек). Это исследование показало, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом не наблюдалось увеличения частоты СОАС, однако было продемонстрировано, что индекс десатурации кислорода и индекс пробуждения были значительно увеличены у пациентов с СОАС с диагнозом «субклинический гипотиреоз» [26].

В нескольких работах, проанализированных в процессе написания данного обзора, прослеживается взаимосвязь СОАС с наличием узлов щитовидной железы. Y. Shi и соавт. для установления связи между obstructивным апноэ сна и функцией щитовидной железы ретроспективно проанализировали данные 853 пациентов. На основании результатов ПСГ все пациенты были разделены на несколько групп: контрольную, со среднетяжелым и с тяжелым СОАС. Всем 853 пациентам выполняли лабораторные анализы для оценки функции щитовидной железы, 126 пациентам – ультразвуковое исследование щитовидной железы. По результатам проведенного исследования было выявлено, что у лиц

молодого возраста прогрессирование СОАС может способствовать повышению уровня гормонов щитовидной железы (особенно трийодтиронина – T_3), тогда как у лиц пожилого возраста подобной взаимосвязи выявлено не было, что, вероятно, связано с влиянием возраста на уровень некоторых гормонов щитовидной железы. У лиц молодого возраста (моложе 60 лет) наблюдались значительные различия в уровне свободного трийодтиронина в сыворотке крови и общий трийодтиронин между группами с легкой, средней и тяжелой степенью СОАС ($p < 0.05$). Также были обнаружены различия уровня общего тироксина в сыворотке, антитиреоидной пероксидазы и антитиреоглобулина между контрольной группой и группой с легким и умеренным СОАС ($p < 0.05$). Кроме того, уровень свободного трийодтиронина был связан с возрастом ($p < 0.05$) и ИАГ ($p < 0.05$). У пожилых людей (старше 60 лет) не наблюдалось различий в показателях уровня свободного трийодтиронина и общего трийодтиронина при легкой, умеренной и тяжелой формах СОАС. При этом у всех возрастных групп снижение средней насыщенности кислорода крови ассоциировалось с наличием узлов щитовидной железы, выявленных при проведении ультразвукового исследования [27].

Результаты исследования, в котором C. Weng и соавт. провели эксперимент на животных, также показали, что при хронической гипоксии может нарушаться ангиогенез и происходить ремоделирование сосудов, что оказывает влияние на систему фактора роста эндотелия сосудов [28]. Повышенная секреция ангиопоэтинов, опосредованное появление факторов роста фибробластов в клетках щитовидной железы, вызванных гипоксией, и нарушение баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов могут рассматриваться как причинные факторы образования узлов в щитовидной железе [29].

T. Mete и соавт. 182 пациентам с СОАС было выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, по результатам которого оценивали объем щитовидной железы, структуру паренхимы (гомогенная, гетерогенная (характеризующаяся неравномерным повышением эхогенности)), наличие узлов в структуре железы (единичных, множественных). Паренхима щитовидной железы была гомогенной у 70.7% пациентов с СОАС и у 71.9% пациентов в контрольной группе, статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0.05$). При анализе подгрупп СОАС (в зависимости от степени тяжести СОАС) также не наблюдалось статистически значимой разницы ($p = 0.742$). Число пациентов с нормальной щитовидной железой было самым высоким в группе СОАС средней степени тяжести (48%), тогда как в группе тяжелого СОАС было выявлено наибольшее количество случаев эутиреоидного диффузного зоба (14%). Число выявления случаев эутиреоидного многоузлового зоба было самым высоким в группе СОАС легкой степени тяжести (24%) [12].

V. Haznedar и соавт. исследовали уровни гормонов ТТГ, T_3 , T_4 у 100 пациентов в возрасте от 24 до 77 лет (27 женщин, 73 мужчины) с диагнозом СОАС с помощью ПСГ и провели исследование по изучению корреляции между значениями ИМТ и ИАГ. Среди 100 обследованных пациентов у 33 наблюдалась легкая степень СОАС, у 19 – средняя степень и у 48 – тяжелая степень

СОАС. По данным ИАГ была определена статистически значимая разница в средних показателях ИМТ во всех случаях. Уровни ИМТ у больных с высоким индексом ИАГ были значительно выше. На основании измерения уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови гипотиреоз был обнаружен у пяти пациентов (у двух с легкой и у трех с тяжелой степенью СОАС) [30].

Результаты представленных исследований указывают на взаимосвязь между гипотиреозом, наличием узлов щитовидной железы и СОАС, а также подчеркивают гетерогенность причин и факторов, которые могут влиять на симптомы пациентов с жалобами на нарушение сна. Таким образом, подтверждается гипотеза о том, что СОАС может быть связан с патологиями со стороны щитовидной железы, при этом степень дисфункции щитовидной железы, по-видимому, не предсказывает тяжесть СОАС.

Известно, что наличие дисфункции щитовидной железы, высокий уровень гормонов щитовидной железы (в частности, при беременности, болезни Грейвса) способствуют увеличению риска развития еще одного синдрома – СБН [29]. Е.К. Тап и соавт. была вынесена гипотеза о том, что повышенные уровни гормонов щитовидной железы могут быть стимулом для развития симптомов, подобных СБН (таких, как тремор, гиперкинетические состояния и бессонница), а наличие гипертиреоза и гипотиреоза может усугублять симптомы СБН, даже если они не являются основными причинами расстройства. В исследовании приняли участие 146 пациентов с биохимически подтвержденными заболеваниями щитовидной железы и 434 пациента контрольной группы без нарушений со стороны функции щитовидной железы. Двенадцать (8.2%) пациентов с подтвержденными заболеваниями щитовидной железы имели симптомы, подобные СБН, тогда как только у четырех (0.9%) пациентов из контрольной группы наблюдались аналогичные симптомы. Кроме того, из 12 пациентов с заболеваниями щитовидной железы и симптомами, подобными СБН, у четырех (33%) наблюдалось полное разрешение симптомов СБН при адекватном лечении заболевания щитовидной железы. Однако существенной разницы в распространенности СБН среди пациентов с дисфункцией щитовидной железы и без нее отмечено не было [31].

В работе N. Ahmed и соавт. сообщалось о том, что симптомы СБН значительно чаще встречались у пациентов с гипотиреозом, чем у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы. M. Pradella-Hallinan и соавт. отметили, что у пациентов с СБН и последующей болезнью Грейвса симптомы СБН ухудшались во время гипертиреоидного состояния. У нескольких пациентов в этом исследовании впервые был выявлен СБН после развития болезни Грейвса [32, 33].

Заключение

При клиническом обследовании пациентов с нарушениями сна, СОАС и СБН с характерными жалобами следует учитывать возможную взаимосвязь с дисфункцией щитовидной железы и рассматривать возможность коррекции нарушений функции щитовидной железы, чтобы свести к минимуму симптомы и их влияние на сон. Диагностика и лечение СОАС у пациентов с ги-

потиреозом могут иметь важное значение для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, важно разработать схемы скрининга пациентов с тяжелым СОАС для ранней диагностики заболеваний щитовидной железы до развития гипотиреоза. Следует иметь в виду, что независимо от наличия гипотиреоза крупные узловые образования в структуре щитовидной железы могут вызвать окклюзию глотки, смещение трахеи и, следовательно, СОАС [34, 35]. Отсутствие осведомленности и настороженности в отношении СОАС у врачей клинических специальностей в ряде случаев может приводить к неправильно выбранной тактике лечения, назначению избыточных диагностических исследований и тестов, отсутствию эффекта от назначенного лечения.

Литература

1. Khokhrina A. et al. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHsleep study // *Chronic Respiratory Disease*. – 2020. – V. 17. – P. 1479973120928103. DOI: 10.1177/1479973120928103.
2. Schwartz M. et al. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis // *Sleep and Breathing*. – 2018. – V. 22. – P. 555–568. DOI: 10.1007/s11325-017-1590-6.
3. Saldías Peñafiel F. et al. Estudio de prevalencia de síndrome de apneas obstructivas del sueño en la población adulta chilena. Subestudio de la Encuesta Nacional de Salud, 2016/17 // *Revista médica de Chile*. – 2020. – V. 148. – No 7. – P. 895–905. DOI: 10.4067/S0034-98872020000700895.
4. Benjafield A.V. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2019. – V. 7. – No 8. – P. 687–698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
5. Попова М.Д. и др. Качество жизни и тактика ведения пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, ассоциированными с синдромом обструктивного апноэ сна // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013. – Т. 8. – № 6. – С. 192–194. [Popova M.D. et al. Quality of life and management tactics for patients with cardiac rhythm and conduction disorders associated with obstructive sleep apnea syndrome // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. – 2013. – V. 8. – No 6. – P. 192–194. In Russian].
6. Green M.E. и др. Thyroid dysfunction and sleep disorders // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – V. 12. – P. 725829. DOI: 10.3389/fendo.2021.725829.
7. Winkelman J. W. et al. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? // *Sleep*. – 1996. – V. 19. – No 10. – P. 790–793. DOI: 10.1093/sleep/19.10.790.
8. Resta O. et al. High prevalence of previously unknown subclinical hypothyroidism in obese patients referred to a sleep clinic for sleep disordered breathing // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2004. – V. 14. – No 5. – P. 248–253. DOI: 10.1016/s0939-4753(04)80051-6.

9. Kapur V.K. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // *Journal of clinical sleep medicine*. – 2017. – V. 13. – No 3. – P. 479–504. DOI: 10.5664/jcsm.6506.
10. Bahammam S.A. et al. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea // *Respiratory medicine*. – 2011. – V. 105. – No 11. – P. 1755–1760. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.007.
11. Ozcan K.M. et al. Incidence of hypothyroidism and its correlation with polysomnography findings in obstructive sleep apnea // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2014. – V. 271. – P. 2937–2941. DOI: 10.1007/s00405-014-2962-1.
12. Mete T. et al. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases // *Endocrine*. – 2013. – V. 44. – P. 723–728. DOI: 10.1007/s12020-013-9927-9.
13. Attal P. et al. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2010. – V. 95. – No 2. – P. 483e95. DOI: 10.1210/jc.2009-1912.
14. Devdhar M. et al. Hypothyroidism // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 2007. – V. 36. – P. 595–615.
15. DeGroot L.J. et al. The non-thyroidal illness syndrome // *Endotext* [Internet]. – 2015.
16. De Vries E.M. et al. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome // *J. Endocrinol.* – 2015. – V. 225. – No 3. – P. R67–81. DOI: 10.1530/JOE-15-0133.
17. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain // *Sleep medicine reviews*. – 2015. – V. 20. – P. 27–45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003.
18. Peeters R.P. et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – V. 88. – No 7. – P. 3202–3211. DOI: 10.1210/jc.2002-022013.
19. Jha A. et al. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism // *Sleep medicine*. – 2006. – V. 7. – № 1. – P. 55–61. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
20. Lin C.C. et al. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism // *Chest*. – 1992. – V. 102. – No 6. – P. 1663–1667. DOI: 10.1378/chest.102.6.1663.
21. Kittle W.M. et al. Sleep apnea and hypothyroidism // *Southern Medical Journal*. – 1988. – V. 81. – No 11. – P. 1421–1425. DOI: 10.1097/00007611-198811000-00020.
22. Мисникова И.В. и др. Риск апноэ сна у стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников // *Альманах клинической медицины*. – 2019. – Т. 47. – № 2. – С. 126–137. [Misnikova I.V. et al. Risk of sleep apnea in inpatients with various endocrine pathologies based on the results of filling out questionnaires // *Almanac of Clinical Medicine*. – 2019. – V. 47. – No 2. – P. 126–137. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-023. In Russian].
23. Bielicki P. et al. Thyroid hormone levels and TSH activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Advances in Clinical Science*. – 2016. – P. 67–71. DOI: 10.1007/5584_2015_180.
24. Bruyneel M. et al. Prevalence of newly established thyroid disorders in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome // *Sleep and Breathing*. – 2019. – V. 23. – P. 567–573. DOI: 10.1007/s11325-018-1746-z.
25. Petrone A. et al. Abnormal thyroid hormones and non-thyroidal illness syndrome in obstructive sleep apnea, and effects of CPAP treatment // *Sleep Medicine*. – 2016. – V. 23. – P. 21–25. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.002.
26. Gencer A. et al. Investigation of the frequency of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with subclinical hypothyroidism // *ERJ Open Research*. – 2022. – V. 8. – No 4. DOI:10.1183/23120541.00186-2022.
27. Shi Y. et al. Association between obstructive sleep apnea and thyroid function: A 10-year retrospective study // *Sleep Medicine*. – 2023. – V. 103. – P. 106–115. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.01.027.
28. Weng C. et al. Gestational chronic intermittent hypoxia induces hypertension, proteinuria, and fetal growth restriction in mice // *Sleep and Breathing*. – 2022. – P. 1–9. DOI:10.1007/s11325-021-02529-3.
29. Eggo M.C. et al. Local factors regulating growth and function of human thyroid cells in vitro and in vivo // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2003. – V. 213. – No 1. – P. 47–58. DOI: 10.1016/j.mce.2003.10.034.
30. Haznedar B. et al. Evaluation of thyroid functions and correlation of body mass index with apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome: thyroid functions and apnea-hypopnea index // *J. Eur. Int. Med. Prof.* – 2023. – V. 1. – No 3. – P. 65–71. DOI: 10.5281/zenodo.8135153.
31. Tan E.K. et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2004. – V. 10. – No 3. – P. 149–151. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2003.11.003.
32. Pradella-Hallinan M. et al. Restless legs syndrome, and symptoms of restless syndrome in patients with graves' disease: a cross-sectional survey // *Clinics*. – 2020. – V. 75. – P. e2140. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2140.
33. Ahmed N. et al. 0795 The relationship between restless legs syndrome and hypothyroidism // *Sleep*. – 2020. – V. 43. – P. A302–A303. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.791.
34. Bozkurt N.C. et al. The association between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine Journal*. – 2012. – V. 59. – No 11. – P. 981–988. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0106.
35. Deegan P.C. et al. Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients // *Eur. Res. J.* – 1997. – V. 10. – No 2. – P. 500–502. DOI: 10.1183/09031936.97.10020500.

ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

А.В. Артеменко*, Г.В. Козырев, С.П. Даренков, Д.Т. Манашерова

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

BLADDER EXSTROPHY: MODERN APPROACHES TO ITS MANAGEMENT

A.V. Artemenko*, G.V. Kozyrev, S.P. Darenkov, D.T. Manasherova

Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: andart@bk.ru

Аннотация

Комплекс экстрофии мочевого пузыря и эписпадии представляет собой порок развития, включающий спектр врожденных аномалий мочеполовой системы, брюшной стенки, таза, мочевыводящих путей, гениталий, ануса и позвоночника. Сложная природа этого порока развития приводит к постоянным исследованиям фундаментальных научных концепций. Разъяснение этих концепций может помочь понять механизмы, лежащие в основе заболевания. Усовершенствование диагностики, тактики лечения в конечном итоге будет способствовать улучшению качества жизни пациента. В обзоре представлены современные знания об этом многофакторном заболевании, включая его фенотипические и анатомические характеристики, эпидемиологию, предлагаемые механизмы развития, существующие модели на животных и связанные с ними генетические и морфологические компоненты.

Ключевые слова: экстрофия мочевого пузыря, эписпадия, тактика лечения.

Abstract

The bladder exstrophy-epispadias complex (BEEC) is a malformation that includes a range of congenital anomalies of the genitourinary system, abdominal wall, pelvis, urinary tract, genitals, anus and spine. Such a complex nature of this malformation motivates researchers to constantly analyze fundamental scientific concepts. Clarifying these concepts can help to understand the underlying mechanisms of the disease, to improve diagnostics and curative tactics, which ultimately would lead to the improved quality of life. This review also discusses current knowledge on this multifactorial disease, including its phenotypic and anatomical characteristics, epidemiology, proposed developmental mechanisms, existing animal models and related genetic and morphological components.

Keywords: bladder exstrophy, epispadias, treatment tactics

Ссылка для цитирования: Артеменко А.В., Козырев Г.В., Даренков С.П., Манашерова Д.Т. Экстрофия мочевого пузыря: современные подходы к лечению. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 105–109.

Введение

Экстрофия мочевого пузыря – это мультиорганный порок развития, поражающий мочеполовую, нервную системы, опорно-двигательный аппарат и желудочно-кишечный тракт. В зарубежной литературе принято обозначать данную патологию как комплекс «экстрофия – эписпадия» (КЭЭ). КЭЭ состоит из спектра аномалий, варьирующего от изолированной эписпадии до классической экстрофии мочевого пузыря (ЭМП) и экстрофии клоаки (ЭК), в порядке от наименьшей до наиболее тяжелой степени. Классическая ЭМП является наиболее распространенным пороком развития. Однако имеются и другие варианты порока – эписпадия и ЭК. Экстрофия встречается у одного из 10 000–50 000 новорожденных [1], далее следует изолированная эписпадия, встречающаяся в одном случае из 120 000 новорожденных мальчиков и в одном случае из 500 000 новорожденных девочек [2] и представляющая собой самую легкую форму. Наименее распространенный, но наиболее серьезный порок развития – ЭК, которая встречается у одного из 200 000–400 000 новорожденных [1].

В результате проведенных исследований подтверждена мультисистемная природа КЭЭ, позволяющая понять специфические эмбриологические, анатомические, патофизиологические и гистологические различия, что в итоге при-

вело к улучшению результатов лечения этого заболевания. С появлением общегеномных ассоциативных исследований и других технологий секвенирования генов были выявлены специфические гены, влияющие на развитие КЭЭ. Исследуются генетические маркеры, эмбриология, состояние костей таза, мочевой пузырь, наружные половые органы, а также то, как каждый компонент способствует клиническому проявлению КЭЭ и влияет на прогноз заболевания.

Генетические маркеры

ЭМП – генетически гетерогенное заболевание с множеством факторов; есть данные, подтверждающие развитие КЭЭ вследствие генетического воздействия [3, 4]. Исследования пациентов с КЭЭ показывают, что наиболее часто встречаются такие гены, как *p63*, кодирующий мембранный белок *PERP-desmosome*, вариант *ISL1* на хромосоме *5q11.1*, а также различные хромосомные аномалии, такие как микродупликации и другие вариации числа копий, включая *22q11.21*, комбинацию генных мутаций в области микродупликации хромосом – ген *LZTR1*.

Ген *p63*

Ген *p63* относится к семейству опухолевых супрессоров *p53* и экспрессируется в многослойном эпителии. Его

основная роль заключается в иницировании расслоения эпителия во время эмбриогенеза через активацию двух основных изоформ *TAp63* и *deltaNp63* (*DNp63*), первый является проапоптотическим, а второй – антиапоптотическим [5]. Потеря экспрессии *p63* у эмбрионов мыши приводит к тем же дефектам, что и при КЭЭ человека [6]. Кроме этого, были обнаружены увеличение апоптотической активности в уротелии этих мышей и снижение клеточной пролиферации [7]. Механизмы, лежащие в основе снижения экспрессии изоформ *p63*, сложные и находятся под влиянием множества генов, включая ген *PERP*, участвующий в гомеостазе и поддержании целостности эпителия [5, 8].

Хромосомная дупликация 22q11.21, вариант гена *LZTR1*

В исследовании J. Lundin и соавт. было подтверждено влияние микродупликации 22q11.2 и выявлено влияние гена *LZTR1* на развитие КЭЭ. Исследование 76 шведских пациентов с ЭМП подтвердило ранее полученные данные, что микродупликация 22q11.2 является наиболее часто выявляемой генетической абберацией при ЭМП [9]. *LZTR1* является частью семейства белков ВТВ-kelch, которые играют важную роль в фундаментальных клеточных процессах, таких как регуляция морфологии клеток, миграция и экспрессия генов. *LZTR1* локализован исключительно на цитоплазматической поверхности сети Гольджи; в отличие от большинства других белков ВТВ-kelch, *LZTR-1* не локализовался совместно с актином [10]. J. Lundin и соавт. провели массовое параллельное секвенирование участка 22q11.2 у 20 пациентов с ЭМП без микродупликации 22q11.2, и у одного пациента был выявлен новый гетерозиготный миссенс-вариант в гене *LZTR1* (*LZTR1^{mut}*). Было обнаружено, что *LZTR1^{mut}* имел низкие концентрации в цитоплазме, но был выявлен в избытке в аппарате Гольджи, в то время как в контрольной группе было равномерное распределение в аппарате Гольджи и цитоплазме. Мутации в гене *LZTR1*, по-видимому, не являются распространенной причиной ЭМП, но из-за потери цитоплазматической экспрессии участвуют в этиологии ЭМП, и ген *LZTR1* может быть перспективным геном-кандидатом урогенитальных пороков развития [9].

Вариант *ISL-1*

Белок-усилитель гена инсулина *ISL1*, кодируемый геном *islet-1* (*ISL1*), обеспечивает дифференцировку клеток и является потенциальным геном-кандидатом, связанным с развитием ЭМП [11]. S.T. Ching и соавт. (2017) исследовали роль *ISL1* в развитии наружных половых органов. Используя модели на мышах, они обнаружили, что *ISL1* действует как регулятор развития мочепоолового тракта во время эмбриогенеза и экспрессируется в мезенхиме половых органов, генитального бугорка (ГБ) и метанефрической мезенхимы. Делеция *ISL1* у эмбрионов мышей приводила к множественным порокам развития мочепооловой системы, включая эктопию мочеоточника, аномальные мочеоточниково-пузырные соединения, а также пониженную регуляцию *BMP4*, проапоптотического гена. У мышей с *ISL1* был снижен апоптоз в мезенхиме, в то время как дистальный отдел ГБ и проксимальное отверстие уретры оставались незатронутыми. Вероятно, в основе лежал один из механизмов, ответственных за гипоплазию ГБ, наблюдаемую при ЭМП. Кроме того, они обнаружили, что *ISL1* непо-

средственно связывается с белками *FGF10* и *WNT5A*, которые участвуют в развитии ГБ. Потеря *WNT5A* приводит к гипоплазии ГБ и снижению клеточной пролиферации, в то время как потеря *FGF10* приводит как к гипоплазии ГБ, так и к дефектам уретры [12].

Следует отметить, что, несмотря на достижения в области генетических технологий, продолжают споры относительно того, какие гены и генетические пути участвуют в развитии КЭЭ.

Эмбриология

Для понимания патогенеза экстрофии важно отметить, что не существует эмбриональной стадии развития, на которой ЭМП была бы нормальной; следовательно, заболевание не представляет собой остановку развития [13]. Традиционно считается, что либо чрезмерный рост клоакальной мембраны препятствует адекватной мезодермальной миграции, либо преждевременный разрыв клоакальной мембраны приводит к образованию экстрофического дефекта [14, 15]. Возникновение ЭК или ЭМП определяется способностью уроректальной перегородки срастаться с клоакальной мембраной. Другие теории предполагают, что чрезмерное хвостовое расположение стебля тела может либо механически подавлять соответствующую мезодермальную миграцию [16], либо прерывать эту область с помощью эмбрионального хвоста [17]. Все эти теории предполагают, что экстрофия является эмбриональным событием, таким, что критический сбой в развитии происходит до конца восьмой недели гестации. Во время эмбриогенеза существует физиологический диастаз лобкового сочленения, и S.K. Kumar и соавт. в 2015 г. предположили, что сохранение этого диастаза может быть провоцирующим событием: В то время как при нормальном развитии *m. levator ani* сближена и действует как сфинктер, удерживающий органы малого таза, сохранение лобкового диастаза приводит к тому, что комплекс поднимающих мышц принимает конфигурацию, подобную гамаку, прилагая таким образом мышечную силу в вентральном направлении, чтобы продвинуть органы малого таза кпереди. Постоянное давление этих мышц в сочетании с быстрым ростом внутренних органов растягивает мезодермальный слой брюшной стенки, а также мочевого пузыря, что в конечном итоге приводит к разрыву и экстрофическому состоянию [18]. Эта теория действительно имеет некоторые анатомические и физиологические достоинства, но подтверждающих ее доказательств недостаточно. A.A. Stec и соавт. (2003) продемонстрировали, что гистологические образцы из лобковых костей плода с экстрофией по сравнению с образцами из нормальных плодов не показали никаких изменений [19].

Мочевой пузырь

Экстрофический мочевой пузырь развивается в ненормальной среде, когда уротелий подвергается воздействию околоплодных вод внутриутробно, за которым следует послеродовое воздействие внешней среды, приводящее к образованию небольших размеров мочевого пузыря. Экстрофические пузыри при рождении могут иметь полиповидные разрастания, классифицируемые как первичные полипы, которые оказывают влияние на успешное закрытие и, следовательно, на вместимость мочевого пузыря. Вторичные полипы возникают при несвоевременном или неудачном закрытии вследствие повреждения уротелия,

приводящего также к уменьшению емкости мочевого пузыря [20].

Таким образом, существует интерес к выявлению маркеров, которые могут помочь указать на потенциал роста мочевого пузыря. В качестве маркеров использовали цитокератин-13 и -20, уроплакин IIIа и клаудин-4, которые являются структурными белками, специфичными для уротелия [21]. Результаты исследований свидетельствовали о ненормальной экспрессии этих белков у пациентов с КЭЭ по сравнению с контрольными образцами. В другом исследовании мочевого пузыря обследовали на наличие уротелиальных изменений до и после первичного и вторичного закрытия [22]. Были выявлены признаки хронического воспаления в образцах уротелия, а также наличие плоскоклеточной метаплазии и железистого цистита даже после успешного закрытия мочевого пузыря, что вызывает беспокойство по поводу возможного повышенного риска злокачественного новообразования. Образцы ЭМП имели более высокую частоту плоскоклеточной метаплазии по сравнению с контрольной группой и теми показателями, когда закрытие мочевого пузыря осуществлялось с задержкой по сравнению с закрытием у новорожденных. В связи с наличием такой метаплазии независимо от периода закрытия авторы признают необходимость пожизненного наблюдения [23]. В другом исследовании, проведенном М. Kasprinski и соавт. (2020), исследовали влияние уроплакина II (UP II) и *p63* на развитие экстрофического уротелия [24]. UP II играет важную роль в формировании нормальной физиологии мочевого пузыря [24]. Авторы сообщили о снижении экспрессии UP II и *p63* в образцах пациентов с КЭЭ (ЭМП, ЭК и эписпадия) по сравнению с группой контроля.

Также было проведено исследование по изучению гладкомышечных клеток пациентов с экстрофией. Начиная с работы К.Д. Suson (2012), демонстрируется возможность выращивания лейомиоцитов экстрофии в культуре [25]. Исследования, проведенные на этих клетках, продемонстрировали сходную сократительную реакцию на ацетилхолин и электрическую стимуляцию с помощью раствора Кребса. Детрузорная мышца была подробно исследована N.S. Johal и соавт. (2019) [26]. Первичные образцы ткани были получены от пациентов с экстрофией мочевого пузыря и клоаки на различных стадиях реконструкции. Выявлено, что при стимуляции мускариновым агонистом гладкомышечные клетки пациентов с ЭМП обладают двигательной функцией аналогично таковым у пациентов контрольной группы, что подтверждает выводы К.Д. Suson и соавт. (2012) [25, 27]. Снижение тонуса при ЭМП при нормальном сокращении клеток связано с уменьшением плотности гладкой мускулатуры, как ранее описано В.Р. Lee и соавт. (1996) [28].

Снижение плотности гладкой мускулатуры приводит к снижению эластичности, вторичному по отношению к увеличению образования коллагена. М. Shabaninia и соавт. (2018) изучали пролиферацию гладкомышечных клеток экстрофии и гибель клеток у пациентов, которым в разное время было проведено закрытие [29]. Снижение пролиферации и более высокий уровень апоптоза и аутофагии наблюдались в мочевых пузырях, закрытых после 28 дней жизни из-за их маленьких размеров. Это не было продемонстрировано у пациентов, перенесших успешное неонатальное закрытие; таким образом, раннее закрытие может предотвратить продолжающиеся потери миоцитов.

Выявление модуляции аутофагии или апоптоза в качестве потенциальных терапевтических мишеней для дальнейших исследований может способствовать более успешному росту мочевого пузыря у тех пациентов, у которых имеются противопоказания к раннему закрытию мочевого пузыря.

Костный таз при экстрофии

Экстрофированный таз имеет недостаточную общую костную массу в дополнение к аномальным угловым и размерным соотношениям между костными компонентами, в результате его форма напоминает открытую книгу. Основные признаки экстрофированного таза включают ретроверсию вертлужной впадины, наружную ротацию как задней части таза, так и лобковых ветвей, увеличение межлучевого расстояния, уменьшение длины лобковых ветвей на 30% и лобковый диастаз. Как и в случае с другими аспектами заболевания, у пациентов с ЭК часто более выражены аномалии, чем у пациентов с ЭМП, а также у таких пациентов может быть вывих бедра [30, 31]. В 2003 г. А. Stec и соавт. пришли к выводу, что отсутствуют гистологические различия между костями таза пациентов с ЭМП (ЭК) и пациентов контрольной группы; следовательно, изменения со стороны костной структуры при экстрофии обратимы и обладают потенциалом для нормального роста после исправления структурных аномалий.

Половой член

Появление усовершенствованных методов визуализации позволило более детально изучить сложную анатомию пациентов с экстрофией. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов мужского пола с экстрофией продемонстрировали уменьшение длины полового члена, главным образом из-за укорочения передней части тела, в результате чего половой член становился на 50% короче и на 30% шире [32]. Сосудистая сеть полового члена нормальная, но расходящиеся телесные тела с сосудисто-нервными пучками проходят дорсолатерально. Кожа полового члена снабжается поверхностными наружными половыми сосудами, расположенными на вентральной, а не на дорсолатеральной стороне, а также бессосудистой средней линии [33]. Улучшенное понимание сосудисто-нервного пучка помогает избежать его повреждения и предотвратить ишемические изменения во время хирургического лечения.

Перспективы

Новые открытия в области фундаментальной науки и патогенеза КЭЭ приводят к важным достижениям в скрининге, диагностике, лечении и исходах этого заболевания. Понимание генетики КЭЭ может быть полезно при создании потенциальных предимплантационных тестов при экстракорпоральном оплодотворении, инструментов для скрининга новорожденных, пренатального тестирования и совершенствовании диагностического тестирования. Флуоресцентная гибридизация *in situ* и/или полимеразная цепная реакция могут быть использованы при пренатальном скрининге семей высокого риска, когда плод тестируется внутриутробно на наличие специфических генетических аномалий, связанных с КЭЭ. В настоящее время пренатальное выявление КЭЭ происходит с помощью случайных результатов ультразвукового исследования и контролируется на протяжении всей беременности. Обнаружение микродупликации *22q11.2* у плода потенциально может быть использовано в качестве подтверждающего теста

после визуализации. Кроме того, экспрессия *p63* может быть использована в качестве маркера при определении тяжести ЭМП и в качестве прогностического фактора потенциального роста и вместимости мочевого пузыря. Путь *p63-PERP*-десмосомы влияет на апоптоз и качество ткани мочевого пузыря. Исследования по изучению количественного содержания *TArp63* и/или *DNp63* и его корреляции в будущем могут быть использованы для оценки потенциального роста мочевого пузыря. Прогнозирование роста и вместимости мочевого пузыря поможет в определении оптимального времени для закрытия, а также потенциальной необходимости увеличения мочевого пузыря. В целом более ранний и точный диагноз имеет значение для генетического и хирургического консультирования, а также влияет на процесс принятия решений и подготовки семей, если у плода будет диагностирован КЭЭ. Многочисленные исследования подтверждают теорию о том, что дефект экстрофии возникает на эмбриологической стадии беременности до восьмой недели. Предотвращение мезодермальной миграции имеет существенное значение для патогенеза КЭЭ. Понимание эмбриологического развития имеет значение для хирургической реконструкции врожденных аномалий мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта, а также будущих осложнений, связанных с этими дефектами. Количественное определение маркеров уротелиального белка у пациентов с КЭЭ важно для прогноза роста мочевого пузыря. Наличие метапластических изменений в ЭМП затрагивает тему будущего риска развития рака мочевого пузыря [26, 34].

Независимо от того, вызвано ли это самой врожденной аномалией или механическим повреждением при «открытом» мочевом пузыре, эти маркеры потенциально могут быть использованы для прогнозирования риска злокачественного новообразования и скорректировать эпиднадзор. Кроме того, данные исследований, демонстрирующих повышенное накопление коллагена и последующее снижение эластичности мочевого пузыря, имеют значительные клинические последствия в отношении необходимости и сроков увеличения мочевого пузыря.

Появление 3D-MPT позволило лучше понять анатомические дефекты костного таза, а также влияние хирургических вмешательств на костную аномалию. Новейшие исследования показывают, что, несмотря на прогресс в хирургическом лечении деформаций костного таза с остеотомией или без нее, пока не удастся достичь нормальной конфигурации и объема таза остается увеличенным. Дальнейшие исследования по изучению объема таза и его влияния на последующую континенцию будут полезны при определении наилучшего хирургического подхода к коррекции костного дефекта [35]. МРТ-диагностика также помогла в понимании анатомических различий полового члена у пациентов с КЭЭ и способствует безопасному проведению реконструкции без повреждения сосудисто-нервного пучка.

В случаях сохранения мочевой инконтиненции или невозможности сохранения собственного мочевого пузыря необходимо выполнение у этих пациентов кишечной деривации мочи. Однако существуют многочисленные механические и метаболические осложнения в результате использования кишечника как инертного материала. В идеале использование тканевой инженерии позволит заместить мочевой пузырь и избежать этих осложнений.

Исследования фазы I и II были проведены для пациентов с *spina bifida* для оценки безопасности и эффективности аутологичного тканеинженерного мочевого пузыря вместо традиционной аугментации сегментом кишки. Уротелиальные и гладкомышечные клетки из собственных клеток каждого включенного пациента выращивали в культуре в течение семи недель, а затем выполняли увеличивающую цистопластику с использованием аутологичного пластыря для мочевого пузыря. Исследование фазы I показало обнадеживающие результаты [36], однако исследование фазы II разочаровало из-за неспособности продемонстрировать улучшение емкости мочевого пузыря или его податливости в дополнение к высокому уровню осложнений с необходимостью последующего хирургического вмешательства [37].

Два клинических испытания – «Отведение мочи при недержании с использованием аутологичного неомочевого кондуита» (ClinicalTrials.gov. Идентификатор: NCT01087697, фаза I исследования) и «Исследование аутологичной конструкции неомочевого пузыря у субъектов с нейрогенным мочевым пузырем после повреждения спинного мозга» (ClinicalTrials.gov. Идентификатор: NCT00512148, фаза II исследования) – завершили регистрацию использования искусственно созданной аутологичной ткани мочевого пузыря для создания мочевого пузыря или резервуара для других применений. В отношении детей с КЭЭ, нуждающихся в замене мочевого пузыря, эти исследования обладают особым интересом.

Заключение

Вышеупомянутые исследования и выводы имеют значение для всех аспектов лечения КЭЭ. Дальнейшие генетические исследования могут помочь прояснить молекулярный патогенез заболевания, а также улучшить скрининг и диагностическое тестирование. 3D-визуализация позволяет лучше понять анатомические и физиологические аспекты, улучшить результаты хирургического лечения, уменьшить количество осложнений и способствовать мочевой континенции. Емкость мочевого пузыря в момент закрытия имеет большое значение для окончательного результата. Продолжение изучения механизма накопления коллагена в экстрофическом мочевом пузыре, а также взаимосвязи между генетическими и белковыми маркерами поможет в прогнозировании и улучшении вместимости мочевого пузыря. Таким образом, технологический прогресс и дальнейшие разъяснения фундаментальных научных концепций КЭЭ будут способствовать усовершенствованию диагностики и тактики лечения пациентов с этим заболеванием.

Литература

1. Tourchi A. et al. New advances in the pathophysiologic and radiologic basis of the exstrophy spectrum // J. Pediatr. Urol. – 2014. – V. 10. – P. 212–218.
2. Hall S.A. et al. New insights on the basic science of bladder exstrophy-epispadias complex // Urology. – 2021. – V. 147. – P. 256–263.
3. Ludwig M. et al. Bladder exstrophy-epispadias complex // Birth Defects. Res. Part A. – 2009. – V. 85. – P. 509–522.
4. Draaken M. et al. Genome-wide association study and meta-analysis identify ISL1 as genome-wide significant susceptibility gene for bladder exstrophy // PLOS Genet. 2015. – V. 11. – P. e1005024.

5. Wilkins S. et al. Insertion/deletion polymorphisms in the DNp63 promoter are a risk factor for bladder exstrophy epispadias complex // *PLoS Genet.* – 2012. – V. 8. – P. e1003070.
6. Cheng W. et al. Np63 plays an anti-apoptotic role in ventral bladder development // *Development.* – 2006. – V. 133. – P. 4783–4792.
7. Mahfuz I. et al. New insights into the pathogenesis of bladder exstrophy-epispadias complex // *J. Pediatr. Urol.* 2013. – V. 9. – P. 996–1005.
8. Ihrie R.A. et al. Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity // *Cell.* – 2005. – V. 120. – No 6. – P. 843–856. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.008. PMID: 15797384.
9. Lundin J. et al. Further support linking the 22q11.2 microduplication to an increased risk of bladder exstrophy and highlighting LZTR1 as a candidate gene // *Mol. Genet. Genomic. Med.* – 2019. – V. 7. – No 6. – P. e666. DOI: 10.1002/mgg3.666.
10. Nacak T.G. et al. The BTB-kelch protein LZTR-1 is a novel Golgi protein that is degraded upon induction of apoptosis // *J. Biol. Chem.* – 2006. – V. 281. – No 8. – P. 5065–5071. DOI: 10.1074/jbc.M509073200.
11. Draaken M. et al. Genome-wide association study and meta-analysis identify ISL1 as genome-wide significant susceptibility gene for bladder exstrophy // *PLoS Genet.* – 2015. – V. 11. – No 3. – P. e1005024. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005024.
12. Ching S.T. et al. Isl1 mediates mesenchymal expansion in the developing external genitalia via regulation of BMP4, Fgf10 and Wnt5a // *Hum. Mol. Genet.* 2018. – V. 27. – No 1. – P. 107–119. DOI: 10.1093/hmg/ddx388.
13. Bruch S.W. et al. Challenging the embryogenesis of cloacal exstrophy // *J. Pediatr. Surg.* 1996. – V. 31. – No 6. – P. 768–770. DOI: 10.1016/s0022-3468(96)90128-1.
14. Muecke E.C. The role of the cloacae membrane in exstrophy: the first successful experimental study // *J. Urol.* – 1964. – V. 92. – P. 659–667. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)64028-X.
15. Thomalla J.V. et al. Induction of cloacal exstrophy in the chick embryo using the CO2 laser // *J. Urol.* – 1985. – 134. – V. 5. – P. 991–995. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)47573-2.
16. Mildenerger H. et al. Embryology of bladder exstrophy // *J. Pediatr. Surg.* – 1988. – V. 23. – No 2. – P. 166–170. DOI: 10.1016/s0022-3468(88)80150-7.
17. Stephens F.D. et al. Differences in embryogenesis of epispadias, exstrophy-epispadias complex and hypospadias // *J. Pediatr. Urol.* – 2005. – V. 1. – No 4. – P. 283–288. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.01.008.
18. K V S.K. et al. Pathogenesis of bladder exstrophy: a new hypothesis // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V. 11. – No 6. – P. 314–318. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.05.030.
19. Stec A.A. et al. Fetal bony pelvis in the bladder exstrophy complex: normal potential for growth? // *Urology.* – 2003. – V. 62. – No 2. – P. 337–341. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00474-6.
20. Jayman J. et al. The surgical management of bladder polyps in the setting of exstrophy epispadias complex // *Urology.* – 2017. – V. 109. – P. 171–174. DOI: 10.1016/j.urology.2017.06.023.
21. Rubenwolf P.C. et al. Expression and potential clinical significance of urothelial cytodifferentiation markers in the exstrophic bladder // *J. Urol.* – 2012. – V. 187. – No 5. – P. 1806–1811. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.094.
22. Rubenwolf P.C. et al. Persistent histological changes in the exstrophic bladder after primary closure—a cause for concern? // *J. Urol.* – 2013. – V. 189. – No 2. – P. 671–677. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.210.
23. Kasprenski M. et al. Urothelial Differences in the Exstrophy-Epispadias Complex: potential Implications for Management // *J. Urol.* – 2021. – V. 205. – No 5. – P. 1460–1465. DOI: 10.1097/JU.0000000000001510.
24. Aboushwareb T. et al. Alterations in bladder function associated with urothelial defects in uroplakin II and IIIa knockout mice // *NeuroUrol Urodyn.* – 2009. – V. 28. – No 8. – P. 1028–1033. DOI: 10.1002/nau.20688.
25. Suson K.D. et al. Initial characterization of exstrophy bladder smooth muscle cells in culture // *J. Urol.* – 2012. – V. 188 (4 Suppl). – P. 1521–1527. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.028.
26. Johal N.S. et al. Functional, histological and molecular characteristics of human exstrophy detrusor // *J. Pediatr. Urol.* – 2019. – V. 15. – No 2. – P. 154.e1–154.e9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.12.004.
27. Johal N.S. et al. Functional, histological and molecular characteristics of human exstrophy detrusor // *J. Pediatr. Urol.* – 2019. – V. 15. – No 2. – P. 154.e1–154.e9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.12.004.
28. Lee B.R. et al. Evaluation of smooth muscle and collagen subtypes in normal newborns and those with bladder exstrophy // *J. Urol.* – 1996. – V. 156. – No 6. – P. 2034–2036.
29. Shabaninia M. et al. Autophagy, apoptosis, and cell proliferation in exstrophy-epispadias complex // *Urology.* – 2018. – V. 111. – P. 157–161. DOI: 10.1016/j.urology.2017.09.015.
30. Sponseller P.D. et al. The anatomy of the pelvis in the exstrophy complex // *J. Bone. Joint. Surg. Am.* – 1995. – V. 77. – No 2. – P. 177–189. DOI: 10.2106/00004623-199502000-00003.
31. Stec A.A. et al. Evaluation of the bony pelvis in classic bladder exstrophy by using 3D-CT: further insights // *Urology.* – 2001. – V. 58. – No 6. – P. 1030–1035. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01355-3.
32. Dunn E.A. et al. Anatomy of classic bladder exstrophy: MRI findings and surgical correlation // *Curr. Urol. Rep.* – 2019. – V. 20. – No 9. – P. 48. DOI: 10.1007/s11934-019-0916-2.
33. Kureel S.N. et al. Surgical anatomy of penis in exstrophy-epispadias: a study of arrangement of fascial planes and superficial vessels of surgical significance // *Urology.* – 2013. – V. 82. – No 4. – P. 910–916. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.041.
34. Novak T.E. et al. Polyps in the exstrophic bladder. A cause for concern? // *J. Urol.* – 2005. – V. 174. – No 4 (Pt 2). P. 1522–1526. DOI: 10.1097/01.ju.0000179240.25781.1b.
35. Suson K.D. Bony abnormalities in classic bladder exstrophy: the urologist's perspective // *J. Pediatr. Urol.* – 2013. – V. 9. – No 2. – P. 112–122. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.08.007.
36. Atala A. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty // *Lancet.* – 2006. – V. 367. – No 9518. – P. 1241–1246. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68438-9.
37. Joseph D.B. et al. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: phase II study in children and adolescents with spina bifida // *J. Urol.* – 201. – V. 191. – No 5. – P. 1389–95. DOI: 10.1016/j.juro.2013.10.103.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ТРИДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ

Д.Е. Кутепов^{1,2*}, И.Н. Пасечник², В.В. Бояринцев²

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

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

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN PATIENTS WITH LIVER FAILURE: THIRTY YEARS LATER

D.E. Kutepov^{1,2*}, I.N. Pasechnik², V.V. Boyarintsev²

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

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

*E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью применяются с целью протезирования функции печени в качестве «моста» до возможного спонтанного восстановления функции печени или до трансплантации печени. За последние 30 лет экстракорпоральные методы детоксикации прошли долгий путь от гемодиализа и плазмафереза до систем «искусственная печень». В обзоре представлены результаты применения данных систем, описаны их возможности по лечению больных с печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, экстракорпоральные методы детоксикации, искусственная печень.

Abstract

Extracorporeal detoxification in patients with liver failure is used as a prosthetic support of the liver function and as a “bridge” till possible spontaneous recovery of the liver function or before liver transplantation. Over the past thirty years, extracorporeal detoxification has passed a long way from hemodialysis and plasmapheresis to the systems of artificial liver. The present review describes outcomes after the application of such systems, as well as their effectiveness for treating patients with liver failure.

Keywords: liver failure, extracorporeal detoxification, artificial liver.

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 110–116.

Введение

Печеночная недостаточность (ПечН) – важная проблема здравоохранения во всем мире. Это обусловлено высокой летальностью в связи с нарушением многочисленных функций печени, одной из которых является детоксикационная. Как при острой печеночной недостаточности (ОПечН), так и при обострении хронической печеночной недостаточности (ОХПечН) без своевременного лечения прогноз неблагоприятный. Трансплантация печени (ТП) является единственным методом лечения ОПечН и ОХПечН. Успех ТП определяется количеством потенциальных доноров и временем, которое будет затрачено на поиск и доставку трансплантата [1, 2].

Прежде чем перейти к основной части обзора, необходимо напомнить о роли альбумина, синтезирующегося в печени. Альбумин человека – это глобулярный белок молекулярной массой 67 кДа, состоящий из 609 аминокислот. Альбумин составляет до 50% белков плазмы крови и отвечает за 75% онкотического давления плазмы. Альбумин обладает многочисленными функциями, одной из которых является транспортная. Альбумин способен связывать различные экзогенные и эндогенные

соединения, включая билирубин, желчные и жирные кислоты, бензодиазепины, ароматические соединения, то есть альбуминсвязанные токсины (АСТ), а также лекарственные препараты. Таким образом, транспортная функция альбумина делает его основным компонентом многих систем, созданных для лечения ПечН [3–6].

Существующие в настоящее время экстракорпоральные методы детоксикации (ЭМД) для лечения больных с ПечН делятся на биологические и искусственные. Это разделение условное и основывается на принципах элиминации токсических веществ. В биологических системах используются гепатоциты или клеточные линии гепатоцитов. Принцип работы биологических систем построен на способности альбумина связывать АСТ с последующей их элиминацией из крови в результате таких процессов, как адсорбция и фильтрация, что позволяет замещать дезинтоксикационную функцию печени [2].

Гемодиализ (ГД) практически моделирует основные механизмы нормального функционирования почки – фильтрацию и реабсорбцию, что и обеспечивает выведение гидрофильных веществ. Первое применение ГД в терапии ПечН относится к 1956 г. После проце-

дуры ГД отмечалось снижение аммиака в крови, что вело к уменьшению степени энцефалопатии у четырех из пяти больных. Однако выживаемость больных не повышалась, что связано, по-видимому, с тем, что при ГД удаляются только гидрофильные вещества с малым молекулярным весом. Это приводит к уменьшению проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ), но не влияет на количество летальных исходов у больных с ПечН [7]. Кроме того, применение ГД у больных с тяжелым течением ПечН может сопровождаться значительным количеством осложнений, в том числе гипотонией, плохо поддающейся коррекции, что и сводит на нет применение диализа [4].

Гемодиофильтрация (ГДФ) – метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), сочетающий в себе две методики: гемодиализ и гемофильтрацию. Элиминация веществ с различной молекулярной массой происходит при использовании процессов диффузии и конвекции.

Широкое применение ГДФ в Японии в качестве дополнения к плазмаферезу (ПФ) или ГД было обусловлено отсутствием разрешения на использование MARS[®] в клинической практике. ГДФ обладает двумя основными преимуществами перед другими системами: низкая стоимость процедуры и простая схема экстракорпорального контура [2]. Т. Yoko и соавт. (2009) продемонстрировали эффективность непрерывной ГДФ с использованием высокопоточного диализатора у больных с фульминантной ПечН. Скорость выхода из комы была выше в группе больных, которым проводили непрерывную ГДФ (70.2%) по сравнению с контрольной группой (44.2%) ($p < 0.01$) [8].

ПФ – это метод экстракорпоральной детоксикации, основанный на отделении клеточного компонента крови от плазмы, с последующей элиминацией плазмы и возвратом клеточного компонента в сосудистое русло вместе с замещающим раствором. F.S. Larsen и соавт. (2016) опубликовали первое проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), посвященное применению ПФ у больных с ОПечН. Авторы поставили перед собой две цели: определение процента выживаемости у больных без ТП во время пребывания в стационаре и процент выживаемости после ТП при выполнении ПФ или только стандартной медикаментозной терапии (СМТ). В исследовании были включены 182 больных с ОПечН, разделенных на две группы. В первой группе ($n = 90$) проводили СМТ, во второй группе ($n = 92$) СМТ дополнили ПФ в течение трех суток. Авторы сделали вывод, что выживаемость в стационаре больных второй группы (58.7%) была выше по сравнению с первой группой (47.8%) (отношение рисков (ОР) со стратификацией по ТП 0.56; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0.36–0.86, $p = 0.0083$). Однако ПФ до ТП не улучшал выживаемость по сравнению с СМТ (95% ДИ 0.37–3.98, $p = 0.75$) [9]. Улучшение выживаемости при сравнении ПФ с СМТ было зафиксировано R. Maiwall и соавт. (2022), которые провели открытое РКИ с участием 40 больных с ОПечН преимущественно вирусной этиологии. Все больные были разделены на две группы в зависимости от вида лечения (СМТ или СМТ + ПФ) в соотношении 1 : 1. ПФ выполняли в режиме высокообъемного ПФ (ВОПФ) с удалением 1.5–2.0 объемов циркулирующей плазмы за сеанс. ВОПФ позволил увеличить 21-суточную выживаемость без ТП по сравнению с СМТ. Данный показатель составил 75% в сравнении

с 45% ($p = 0.04$, ОР 0.30, 95% ДИ 0.01–0.88) [10]. Применение ПФ у больных с ОПечН преимущественно встречается в исследованиях авторов Азиатско-Тихоокеанского региона. Основной этиологической причиной ОПечН данного региона является вирусный гепатит В (ВГВ) [11].

Для того чтобы оценить эффективность ПФ у больных ПечН, необходимо обсудить объемы удаляемой плазмы и ее замещения. Среди многочисленных работ, посвященных данному вопросу, наиболее часто объем удаляемой плазмы составляет 2–4 л [11]. Однако есть публикации, в которых указывалось на удаление плазмы из расчета не менее 15% от массы тела [9, 12]. В основном в качестве замещения удаляемого объема плазмы используется свежезамороженная плазма (СЗП). Использование СЗП в больших объемах увеличивает стоимость методики; кроме этого, могут возникать трудности в получении достаточного объема СЗП, необходимого во время сеанса ПФ. Не следует забывать о потенциальных рисках и осложнениях, связанных с массивными трансфузиями.

Рассмотренные выше два метода экстракорпоральной детоксикации – ГДФ и ПФ часто выступают в качестве тандема друг с другом или другими ЭМД. Оба метода дополняют друг друга: ГДФ эффективна в случае органной дисфункции, включая острое повреждение почек (ОПП) и гипергидратацию, а ПФ – с целью элиминации эндогенных токсинов и коррекции коагулопатии.

С. Wu и соавт. (2023) провели РКИ, в которое включили 186 больных с ОПечН, вызванной ВГВ. Все больные были рандомизированы в зависимости от вида лечения в соотношении 1 : 1 : 1 – СМТ, ПФ и тандем двойной плазмофильтрация и адсорбция (coupled plasma filtration adsorption (CPFA)) + ПФ с объемом удаляемой плазмы 1–1.5 л. Результаты РКИ показали, что у больных с умеренной степенью ОПечН (протромбиновое время (ПТВ) > 40%) наилучшая 28- и 90-суточная выживаемость без ТП была при использовании CPFA + ПФ. При более выраженной ОПечН (ПТВ < 40) различий по выживаемости в группах не было [13]. В другом ретроспективном анализе были опубликованы результаты лечения 114 больных с ОПечН, разделенных на две группы, с использованием тандемной схемы: непрерывная вено-венозная ГДФ (НВВГДФ) + ПФ. В первую группу вошли 34 больных, находившихся в листе ожидания на ТП с последующей декомпенсацией заболевания до ОПечН. Вторую группу ($n = 80$) составили больные с ОПечН. Авторы обзора отметили достоверное снижение маркеров ПечН в сыворотке крови и улучшение гемодинамики. В первой группе, после ТП, в течение года умерли четверо больных. Во второй группе умерли 14 больных в течение 14 суток. Авторы ретроспективного обзора сделали вывод, что тандем двух экстракорпоральных методов может выступать как «мост» к ТП или способствовать спонтанному восстановлению функции печени без трансплантации [14].

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (molecular adsorbent recirculating system (MARS[®])) (Gambro, Швеция) состоит из трех экстракорпоральных контуров: кровеносного, альбуминового и диализного. Принцип работы MARS[®] основан на аффинности к связыванию с белками вещества и его перемещению по градиенту давления. Кровь больного диализируется через высокопроницаемую мембрану, что позволяет элиминировать большинство гидрофильных веществ

и АСТ с молекулярной массой до 50 кДа (коэффициент просеивания для альбумина 0.1). АСТ связываются с альбумином диализата. В альбуминовом контуре происходит адсорбция токсических веществ на колонках, включающих активированный уголь и анионообменную смолу. Таким образом, происходит регенерация альбумина в контуре. В диализном контуре осуществляется элиминация гидрофильных веществ [1].

Первое упоминание о клиническом использовании MARS[®] относится к 1996 г. В 2000 г. S.R. Mitzner и соавт. представили данные проспективного контролируемого исследования, в котором исследовалось влияние MARS[®] на 30-суточную выживаемость у 13 больных с гепаторенальным синдромом первого типа. Авторы отметили, что летальность в группе СМТ + ГДФ составила 100% на седьмые сутки наблюдения. Летальность в группе MARS[®] на седьмые и 30-е сутки была 62.5 и 75% соответственно ($p < 0.01$) [15]. Анализ влияния MARS[®] на выживаемость больных с различными видами ПечН в течение года и процент ТП был представлен в 2009 г. Т. Kantola и соавт. В исследование вошли 188 больных, из которых 113 имели ОПечН, 62 – ОХПечН, 11 – дисфункцию трансплантата и шестеро – ПечН различной этиологии. ТП была выполнена 29% больным с ОПечН, 18% с ОХПечН и 55% с дисфункцией трансплантата. Выживаемость в течение года была наиболее высокой у больных с ОПечН и дисфункцией трансплантата – 74 и 73% соответственно. Выживаемость у больных с ОХПечН составила 27%. Kantola Т. и соавт., анализируя полученные результаты, отметили, что у больных с ОПечН такие лабораторные показатели, как аланинаминотрансфераза (отношение шансов (ОШ) 1.001, 95% ДИ 1.000–1.001, $p = 0.013$) и фактор свертывания крови V (ОШ 1.052, 95% ДИ 1.007–1.099, $p = 0.022$), являются предикторами исхода заболевания. К другим предикторам исхода заболевания авторы отнесли ПЭ (ОШ 0.345, 95% ДИ 0.154–0.774, $p = 0.001$) и передозировку парацетамола для больных с ОПечН. Для больных с ОХПечН этиологическим фактором, который влияет на выживаемость, является употребление алкоголя ($p < 0.0001$) [16]. Н.У. Gerth и соавт. (2017) представили ретроспективное контролируемое нерандомизированное исследование, включавшее 101 больного с ОХПечН. Было сформировано две группы: группа СМТ ($n = 54$) и группа СМТ + MARS[®] ($n = 47$). Результаты исследования продемонстрировали снижение 14-суточной летальности в группе СМТ + MARS[®] (6.4%) по сравнению с СМТ (27.8%), $p < 0.05$. Авторы отметили, что при органной дисфункции с поражением двух и более органов разница в 14-суточной летальности была еще более значимой – 9.5% в сравнении с 50.0% ($p < 0.01$). На основании полученных результатов был сделан вывод, что MARS[®] улучшает кратковременную выживаемость у больных с ОХПечН и органной дисфункцией [17].

В России включение методики MARS[®] в комплексную терапию больных с ПечН началось с 2002 г. Следует отметить, что первые сеансы MARS[®] продемонстрировали уникальные свойства данного метода. Это проявлялось положительными исходами при лечении больных с выраженной ПечН, которые изначально имели неблагоприятный прогноз. Необходимо подчеркнуть, что из тех больных, которым была применена методика MARS[®], выжили около 60%. Данный показатель значительно превышал выживаемость больных при исполь-

зовании СМТ [18–20]. С.В. Хорошилов и соавт. (2007) представили результаты лечения 22 больных с ПечН, разделенных на две группы в зависимости от течения заболевания: ОПечН ($n = 12$) и ОХПечН ($n = 10$). Авторы отметили такие эффекты MARS[®], как снижение степени ПЭ, гипербилирубинемии и стабилизация гемодинамики. На основе результатов лечения авторы сделали вывод, что MARS[®] более эффективен при ОПечН, чем при ОХПечН. Это было подтверждено показателями летальности в исследуемых группах больных: 30 и 80% соответственно [21]. В 2010 г. в журнале «Общая реаниматология» были опубликованы результаты исследования, посвященные влиянию MARS[®] и плазмсорбции (ПС) на гемостаз у больных с печеночно-клеточной недостаточностью. Был обследован 41 больной с разделением на две группы: группа MARS[®] ($n = 17$) и группа ПС ($n = 24$). Как показал сравнительный анализ двух методов экстракорпоральной детоксикации, MARS[®] нормализовал показатели коагуляционного гемостаза и стабилизировал количество тромбоцитов в отличие от ПС. Кроме этого, летальность в группе MARS[®] была ниже (35.3%) по сравнению с группой ПС, где летальность составила 54.2% [19]. Эффективность MARS[®] у больных с декомпенсацией цирроза печени была представлена Д.Е. Кутеповым и соавт. (2013). Одиннадцати пациентам (всего был обследован 31 больной с декомпенсацией цирроза печени) в СМТ был включен MARS[®]. Авторы сравнивали продолжительность выживания больных с ХПечН в интервале до 12 месяцев в зависимости от метода терапии. Наблюдение за больными, которым проводили СМТ, показало, что летальность в течение одного месяца составила 55% (11 из 20 больных), а к восьмому месяцу наблюдения – 100%. Больные, которым проводили сеансы MARS[®], были выписаны из стационара. Через 12 месяцев летальность составила 18.2% (двое из 11 больных). В интервале от 12 до 16 месяцев у четырех больных были отмечены клинико-лабораторные признаки повторной декомпенсации ХПечН, что вызвало необходимость коррекции базовой терапии у одного больного и проведение повторных сеансов MARS[®] трем больным с положительным эффектом [22].

Сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system (FPSA), или Prometheus[®]) (Fresenius Medical Care, Германия) была впервые использована в клинической практике в 1999 г. Принципиальным отличием данного метода от MARS[®] является использование альбумина больного и мембраны с коэффициентом просеивания 250 кДа. Альбумин больного поступает в первый контур с плазмофильтра AlbuFlow[®]. Адсорбция АСТ происходит в адсорбере из нейтральной смолы Prometh[®] 01 и анионообменной колонки Prometh[®] 02. После этого кровь больного поступает в диализный контур [1].

А. Kribben и соавт. (2012) представили РКИ, целью которого было изучение выживаемости у больных с ОХПечН. В исследование были включены 145 больных, разделенных на две группы: группа Prometheus[®] + СМТ ($n = 77$) и группа СМТ ($n = 68$). Авторы отметили, что существенных различий в выживаемости между группами не было. 28-суточная выживаемость в группе Prometheus[®] составила 66% в сравнении с 63% в группе СМТ ($p = 0.70$) и на 90-е сутки – 47 и 38% соответственно ($p = 0.35$) [23]. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования

HELIOS – многоцентрового РКИ, в котором сравнивали Prometheus[®] с СМТ. В исследование были включены 145 больных с ОХПечН. Целью исследования являлось определение выживаемости больных в интервале 28 и 90 суток независимо от ТП. Анализ выживаемости на 28-е сутки показал, что существенной разницы между вариантами лечения не было достигнуто. Выживаемость в группе Prometheus[®] составила 66% в сравнении с 63% при проведении СМТ. 90-суточная выживаемость была на уровне 47 и 38% соответственно. Однако авторы отметили, что Prometheus[®] может улучшить выживаемость у больных с model for end stage liver disease (MELD) > 30 баллов. В этом случае 90-суточная выживаемость составила 48% при включении Prometheus[®] в комплексную терапию, в то время как выживаемость при СМТ не превышала 9% ($p = 0.02$). Аналогичные результаты были получены в подгруппе больных с гепаторенальным синдромом первого типа: 90-суточная выживаемость была 42% в сравнении с 6% ($p = 0.04$). При MELD < 20 и MELD 20–30 баллов различия в выживаемости были статистически незначимыми [23].

Система однопроводного альбуминового диализа (*single-pass albumin dialysis system (SPAD)*) была создана в конце 90-х гг. XX в. как альтернатива более сложным системам для лечения больных ПечН. В основе SPAD лежит экстракорпоральный контур, в котором кровь проходит через высокопоточный диализатор. Противотоком движется диализат, содержащий альбумин. После прохождения через диализатор альбумин, содержащий раствор, подлежит удалению. Что касается концентрации альбумина в диализирующем растворе, то в 2009 г. M.D. Churchwell и соавт. показали, что эффективная элиминация токсических веществ достигается использованием 5%-го альбумина в сочетании с полисульфоновым диализатором с площадью поверхности 1.5 м² [24]. Другие авторы установили, что значимое снижение альбумина и желчных кислот может быть получено при использовании 3.2%- или 3%-го альбумина и скоростью потока диализата 1 л/час [25, 26].

R. Tandon и соавт. (2021) провели анализ публикаций, посвященных клиническому применению SPAD. Авторы обнаружили пять статей, в которых оценивали эффективность SPAD у больных. Всего SPAD использовали в лечении 149 больных с ПечН. В четырех статьях сообщалось об эффективном снижении аммиака и креатинина и в трех – билирубина [2].

В основе селективной плазмофильтрации (*selective plasma exchange therapy (SEPET)*) лежит принцип фильтрации и конвекции, позволяющий элиминировать через полупроницаемую мембрану вещества с молекулярной массой, сопоставимой с альбумином. За сеанс SEPET достигается практически полный обмен альбумина. В качестве замещающего раствора используется раствор электролитов, альбумина, СЗП или их комбинация. Результаты *in vitro* и на животных моделях показали безопасность и способность увеличивать время выживания у животных [2, 27].

Клиническое применение SEPET у больных с ПечН представлено в нескольких публикациях. А.А. Соколов и соавт. (2013) исследовали эффективность элиминации токсических веществ во время проведения SEPET у больных с ПечН различной этиологии. Объем удаляемого фильтрата составлял от 1 до 2.5 объема циркулирующей

плазмы. Замещение проводили полуэлектролитными растворами, 10%-м (20%-м) раствором альбумина и СЗП. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что SEPET эффективно элиминирует маркеры ПечН и является перспективным методом лечения заболеваний печени при отсутствии почечной недостаточности [28]. А.М. Фомин (2016) представил результаты применения SEPET у 21 больного с механической желтухой и ПечН. Результатом применения SEPET явилось достоверное снижение общего и прямого билирубина на 44.5 и 53.6% соответственно и желчных кислот на 42.4% [29].

Плазмодиафильтрация (*plasmodiafiltration (PDF)*) – это полуселективный метод, который объединяет три принципа переноса веществ через полупроницаемую мембрану: диффузия, фильтрация и конвекция. В качестве диализатора используется фракционатор плазмы Evaclio[™] (Kawasumi Laboratories Inc., Япония). Диализаторы имеют размер пор 8, 10, 20 и 30 нм. В зависимости от размера пор элиминация альбумина может колебаться от 20 (диаметр пор 8 нм) до 80% (диаметр пор 30 нм) [30].

H. Nakaе и соавт. (2010) представили проспективное многоцентровое исследование, целью которого было определение влияния PDF на динамику билирубина, интерлейкина (ИЛ)-18, цистатина С и выживаемость в интервале 28 и 90 суток. В исследование был включен 21 больной с ОПечН, из них 10 имели фульминантное течение ПечН. Было отмечено значимое снижение билирубина, ИЛ-18 и цистатина С. Выживаемость в течение 28 и 90 суток составила 70.0 и 16.7% соответственно [31]. Y. Zhang и соавт. в 2023 г. был представлен анализ применения PDF, который включал 357 больных. В статьях указывалось на снижение билирубина, ИЛ-6 и ИЛ-18. Одним из показаний для PDF была ОПечН. Авторы обзора отметили, что выживаемость больных с ОПечН составила 62.7% [32].

CPFA – это система детоксикации, состоящая из плазменного фильтра, адсорбента и диализатора. Адсорбент представляет собой нейтральный макропористый сополимер стирола и дивинилбензола с площадью адсорбирующей поверхности 50 тыс. м². Таким образом, в одном контуре сочетаются адсорбция плазмы и ЗПТ. Это позволяет элиминировать широкий спектр токсических веществ, начиная с гидрофильных токсинов и заканчивая медиаторами воспаления.

В 2021 г. G. Donati и соавт. провели обзорное исследование с целью определения эффективности CPFA. В исследование были включены 12 больных с ОПечН ($n = 3$) и ОХПечН ($n = 9$). Всего был выполнен 31 сеанс CPFA продолжительностью по шесть часов. Коэффициент снижения общего билирубина составил 37.2% (диапазон – 8.3–48.9), прямого – 29.5% (диапазон – 6.5–65.4) и желчных кислот – 28.9% (диапазон – 16.7–59.7). Летальность составила 25%. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что CPFA является эффективным методом детоксикации у больных с ПечН [33].

CytoSorb[®] (CytoSorbents, Inc, США) – система для экстракорпоральной очистки крови. Система CytoSorb[®] представляет собой сорбент, заполненный высокопористыми гранулами полистерола и дивинилбензола, которые образуют поверхность площадью около 45 тыс. м². Адсорбционная способность позволяет элиминировать гидрофобные вещества молекулярной массой до 55 кДа.

В настоящее время CytoSorb[®] широко применяется при лечении больных в критических состояниях различной этиологии благодаря способности элиминировать провоспалительные цитокины.

В литературе применение CytoSorb[®] представлено в контексте больных с органной дисфункцией, одним из компонентов которой является ПечН. В 2021 г. K. Ocskay и соавт. были опубликованы результаты применения CytoSorb[®] в подгруппе больных с «печеночными показателями», входивших в Международный регистр CytoSorb [34]. Данное исследование было проведено в 17 медицинских центрах пяти европейских стран и включало 109 больных в критическом состоянии, у которых одним из компонентов органной дисфункции была ПечН. Целью исследования была оценка эффективности CytoSorb[®] на динамику билирубина. Авторы исследования отметили снижение билирубина до 4.6 (95% ДИ – от -6.329 до -2.8) мг/дл [34].

Селективная абсорбция билирубина в плазме с использованием колонки Plasorba[™] BR-350 (Asahi Kasei Medical, Япония) применяется для элиминации билирубина и желчных кислот при ПечН. В качестве сорбента используется сополимер стиролдивинилбензола. Механизм действия основан на последовательном поступлении плазмы в колонку с адсорбционной смолой. Применение колонки Plasorba[™] BR-350 обсуждалось в нескольких публикациях, среди которых можно отметить две. R. Senf и соавт. (2004) исследовали эффективность колонки у 23 больных с ПечН, осложненной гипербилирубинемией. Авторы наблюдали достоверное снижение билирубина. Тридцатисуточная летальность составила 50% [35]. G.L. Adani и соавт. (2007) использовали колонку Plasorba[™] BR-350 у четырех больных с ранней дисфункцией трансплантата, осложненной развитием холестаза. Было выполнено три сеанса с обработкой до 7.5 л плазмы. У трех из четырех больных отмечались нормализация билирубина и уменьшение холестаза по данным биопсии трансплантата [36]. В отечественной литературе применение колонки Plasorba[™] BR-350 представлено А.М. Фоминым и соавт. (2015) у больных с ПечН в результате механической желтухи. Авторы включили в исследование 12 больных с механической желтухой и гипербилирубинемией, которым было выполнено по три сеанса абсорбции с обработкой одного объема циркулирующей плазмы. На фоне проведения абсорбции было достигнуто снижение как общего билирубина на $18.6 \pm 3.8\%$ ($p = 0.13$), так и его фракций. Авторы исследования, как и иностранные коллеги, сделали вывод, что колонка Plasorba[™] BR-350 может применяться у больных с гипербилирубинемией [37].

Начиная с 2017 г. в печати появились публикации, посвященные *мультиустройству ADVanced Organ Support (ADVOS multi (Hera Wash GmbH, Германия))*. ADVOS multi – это недавно представленная методика, которая потенциально предлагает возможность поддержки нескольких органов. Устройство ADVOS multi состоит из трех экстракорпоральных контуров. Первый контур является традиционным для многих ЭМД – кровеносный, включающий диализатор; второй контур – альбуминовый, содержащий диализат альбумина с концентрацией 2–4%; в третьем контуре происходят удаление АСТ и регенерация альбумина. Процесс элиминации АСТ связан с изменением рН диализата. После выхода из диализатора раствор разделяется на две части, на ко-

торые воздействуют кислота и основание. Затем части кислого и щелочного диализата соединяются, что приводит к восстановлению физиологического рН. Кроме химических реакций, процесс модуляции альбумина достигается изменением температуры диализата, то есть происходят последовательные процессы охлаждения диализата до 28 °С и его нагревания до температуры тела. Удаление гидрофильных веществ происходит в результате фильтрации [38].

Наиболее крупное на сегодняшний день исследование, посвященное эффективности ADVOS multi, было опубликовано в 2021 г. Многоцентровое нерандомизированное исследование было проведено в четырех клинических центрах Германии и включало временной интервал с января 2017 по февраль 2019 г. Главной целью исследования было определение 28- и 90-суточной летальности после первого сеанса ADVOS multi, побочных явлений и параметров терапии. В реестр исследования были включены 118 больных с органной дисфункцией. Тяжесть состояния по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) составляла 14 баллов (межквартильный интервал (МКИ): 11, 16), что соответствовало прогнозируемой летальности 80%. Кроме этого, у больных наблюдалась органная дисфункция (в среднем повреждение трех органов; МКИ: 2,4). Всего было выполнено 429 сеансов ADVOS multi со средней продолжительностью 17 часов (МКИ: 6, 23). Количество прерванных сеансов ADVOS multi из-за технических ошибок или по другим причинам составило 5.8 и 14.5% соответственно. После выполнения первого сеанса ADVOS multi отмечалось снижение креатинина, мочевины сыворотки крови и билирубина. Летальность в течение 28 и 90 суток составила 60.3 и 64.6% соответственно. Авторы данного исследования сделали вывод, что ADVOS multi снижает ожидаемые показатели летальности. Однако из-за отсутствия контрольной группы полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Кроме этого, больные представляли гетерогенную группу с разной этиологией органной дисфункции [39].

При рассмотрении ЭМД необходимо отметить, что в последнее время появились публикации, посвященные применению *экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)* у больных с ПечН. Основным показанием для ЭКМО является тяжелая дыхательная недостаточность, рефрактерная к оптимальным режимам искусственной вентиляции легких. В первую очередь применение ЭКМО относится к таким осложнениям, как гепатопульмональный синдром, рефрактерная гипоксемия и сердечно-сосудистая недостаточность после ТП [40, 41]. В 2022 г. T.D. Reid и соавт. представили данные систематического обзора о применении ЭКМО до и после ТП за период с 2000 по 2020 г. Результаты обзора показали, что ЭКМО проводили как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде у 61 реципиента. Выживаемость больных в течение года колебалась от 18.8 до 44% [42]. Основными причинами летального исхода у больных, находящихся на ЭКМО, были органная дисфункция и инфекции [41, 42].

Заключение

За последние десятилетия ПечН остается одной из важных причин летальности в мире, несмотря на оптимальные схемы лечения. ТП остается единственным

методом, который позволяет увеличить срок выживаемости при развитии ПечН. Если ТП не станет доступной, многие больные из списка ожидания могут умереть, так и не дождавшись операции. Поэтому существует острая потребность в ЭМД. ЭМД способна снизить летальность и играть роль «моста» для потенциальных кандидатов на ТП. Однако для использования ЭМД необходимы большие инвестиции. Несмотря на множество публикаций, отражающих применение ЭМД у различных групп больных с ПечН, в настоящее время опубликовано немного РКИ по данной теме. Возможно, это связано с тем, что больные ПечН составляют гетерогенную популяцию с тяжелой органной дисфункцией и коморбидным фоном. В настоящее время невозможно выделить «идеальную» ЭМД, которая отвечала бы всем запросам клиницистов, поэтому актуальными остаются масштабные многоцентровые исследования, позволяющие определить эффективность ЭМД.

Литература

- García Martínez J.J. et al. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? // *Annals of intensive care*. – 2018. – V. 8. – P. 1–14. DOI: 10.1186/s13613-018-0453-z.
- Tandon R. et al. Artificial liver support systems // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – V. 36. – No 5. – P. 1164–1179. DOI: 10.1111/jgh.15255.
- García-Martínez R. et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications // *Hepatology*. – 2013. – V. 58. – No 5. – P. 1836–1846. DOI: 10.1002/hep.26338.
- Кутепов Д.Е. и др. Возможности экстракорпоральных методов лечения печеночной недостаточности // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2014. – № 2. – С. 55–58. [Kutepov D.E. et al. Possibilities of extracorporeal methods of treatment of liver failure // *Surgery. Magazine named N.I. Pirogov*. – 2014. – No 2. – P. 55–58. In Russian].
- Бояринцев В.В. и др. Хроническая печеночная недостаточность. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2017. – С. 188. [Boyarinintsev V.V. et al. Chronic liver failure. – Saint-Petersburg: Foliand, 2017. – P. 188. In Russian].
- Dominik A. et al. Similarities, differences, and potential synergies in the mechanism of action of albumin dialysis using the MARS albumin dialysis device and the CytoSorb hemoperfusion device in the treatment of liver failure // *Blood Purification*. – 2021. – V. 50. – No 1. – P. 119–128. DOI: 10.1159/000508810.
- Adham M. Methods of extracorporeal liver support for treatment of liver cell failure // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2001. – V. 39. – No S2. – P. 1–5. DOI: 10.1055/s-2001-919020.
- Yokoi T. et al. Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2009. – V. 40. – No 1. – P. 61–70. DOI: 10.1016/j.transci.2008.11.006.
- Larsen F.S. et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial // *Journal of Hepatology*. – 2016. – V. 64. – No 1. – P. 69–78. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.
- Maiwall R. et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – V. 20. – No 4. – P. e831–e854. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.036.
- Tan E. X.X. et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review // *World journal of gastroenterology*. – 2020. – V. 26. – No 2. – P. 219. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219.
- Kondrup J. et al. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure // *The International Journal of Artificial Organs*. – 1992. – V. 15. – No 11. – P. 669–676.
- Wu C. et al. Efficacy and economic evaluation of nonbiological artificial liver therapy in acute-on-chronic hepatitis B liver failure // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2023. – V. 11. – No 2. – P. 433. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00106.
- Ocak I.A. 15-year retrospective study of supportive extracorporeal therapies including plasma exchange and continuous veno-venous hemodiafiltration of 114 adults with acute liver failure awaiting liver transplantation // *Annals of Transplantation*. – 2023. – V. 28. – P. e939745-1. DOI: 10.12659/AOT.939745.
- Mitzner S.R. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver transplantation*. – 2000. – V. 6. – No 3. – P. 277–286. DOI: 10.1002/lt.500060326.
- Kantola T. et al. Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2009. – V. 15. – No 24. – P. 3015. DOI: 10.3748/wjg.15.3015.
- Gerth H.U. et al. Molecular adsorbent recirculating system can reduce short-term mortality among patients with acute-on-chronic liver failure – a retrospective analysis // *Critical care medicine*. – 2017. – V. 45. – No 10. – P. 1616. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002562.
- Бокерия Л.А. и др. Альбуминовый диализ в комплексной интенсивной терапии больных после кардиохирургических операций. Первый собственный опыт // *Анестезиология и реаниматология*. – 2005. – № 2. – С. 78–83. [Bokeria L.A. et al. Albumin dialysis in complex intensive care of patients after cardiac surgery. First own experience // *Anesthesiology and Resuscitation*. – 2005. – No 2. – P. 78–83. In Russian].
- Еремеева Л.Ф. и др. Система гемостаза при МАРС-терапии и сорбции плазмы у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 35. [Eremeeva L.F. et al. Hemostasis system in MARS therapy and plasma sorption in patients with hepatic cell insufficiency // *General Resuscitation*. – 2010. – V. 6. – No 5. – P. 35. In Russian]. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-35.
- Кутепов Д.Е. и др. Роль и место альбуминового диализа в лечении больных с печеночной недостаточностью // *Анестезиология и реаниматология*. – 2010. – № 2. – С. 53–58. [Kutepov D.E. et al. The role and place of albumin dialysis in the treatment of patients with liver failure // *Anesthesiology and Resuscitation*. – 2010. – No 2. – P. 53–58. In Russian].
- Хорошилов С.Е. и др. Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточ-

- ность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 2. – С. 57–62. [Khoroshilov S.E. et al. Acute (lightning-fast) and acute/chronic liver failure: possibilities of correction by albumin dialysis on the MARS device // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2007. – V. 17. – No 2. – P. 57–62. In Russian].
22. Кутепов Д.Е. и др. Повторное применение молекулярной рециркулирующей адсорбирующей системы у больных с декомпенсацией цирроза печени // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 52–54. [Kutepov D.E. et al. Repeated application of the molecular recirculating adsorbing system in patients with decompensation of liver cirrhosis // Medical Almanac. – 2013. – No 1 (25). – P. 52–54. In Russian].
23. Kribben A. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure // Gastroenterology. – 2012. – V. 142. – No 4. – P. 782–789e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.056.
24. Churchwell M.D. et al. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – V. 24. – No 1. – P. 231–238. DOI: 10.1093/ndt/gfn467.
25. Benyoub K. et al. Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure // Therapeutic apheresis and dialysis. – 2011. – V. 15. – No 5. – P. 504–506. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00980.x.
26. Schmuck R.B. et al. Single pass albumin dialysis: a dose-finding study to define optimal albumin concentration and dialysate flow // Artificial Organs. – 2017. – V. 41. – No 2. – P. 153–161. DOI: 10.1111/aor.12736.
27. Ho D.W.Y. et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model // Gut. – 2002. – V. 50. – No 6. – P. 869–876. DOI: 10.1136/gut.50.6.869.
28. Соколов А.А. и др. Возможности селективной плазмифльтрации при заболеваниях печени // Эффективная терапия. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 103–104. [Sokolov A.A. et al. Possibilities of selective plasma filtration in liver diseases // Efferent Therapy. – 2013. – V. 19. – No 1. – P. 103–104. In Russian].
29. Фомин А.М. Оценка эффективности селективной плазмифльтрации при механической желтухе // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 7–1 (28). – С. 43–44. [Fomin A.M. Evaluation of the effectiveness of selective plasma filtration in mechanical jaundice // Eurasian Union of Scientists. – 2016. – No 7–1 (28). – P. 43–44. In Russian].
30. Соколов А.А. и др. Сравнение селективного плазмообмена и плазморадиофильтрации системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 39–52. [Sokolov A.A. et al. Comparison of selective plasma exchange and plasma radiofiltration by MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure // Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2020. – V. 17. – No 3. – P. 39–52. In Russian]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52.
31. Nakae H. et al. Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2010. – V. 14. – No 5. – P. 444–450. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00864.x.
32. Zhang Y. et al. Efficacy and safety of plasma diafiltration: Review of case reports and case series // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2023. – V. 27. – No 1. – P. 3–11. DOI: 10.1111/1744-9987.13859.
33. Donati G. et al. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study) // Journal of Nephrology. – 2021. – V. 34. – P. 77–88. DOI: 10.1007/s40620-020-00799-w.
34. Ocskay K. et al. Hemoadsorption in ‘liver indication’ – analysis of 109 patients’ data from the cytosorb international registry // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – V. 10. – No 21. – P. 5182. DOI: 10.3390/jcm10215182.
35. Senf R. et al. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure // The International Journal of Artificial Organs. – 2004. – V. 27. – No 8. – P. 717–722. DOI: 10.1177/039139880402700810.
36. Adani G.L. et al. Selective bilirubin removal by plasma treatment with Plasorba BR-350 for early cholestatic graft dysfunction // Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2007. – V. 39. – No 6. – P. 1904–1906.
37. Фомин А.М. и др. Оценка эффективности плазмсорбции (Liver Support) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 101–108. [Fomin A.M. et al. Evaluation of the effectiveness of plasmosorption (Liver Support) in hepatic insufficiency in patients with mechanical jaundice. // Almanac of Clinical Medicine. – 2015. – No 40. – P. 101–108. In Russian].
38. Huber W. et al. First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis // BMC Gastroenterology. – 2017. – V. 17. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12876-017-0569-x.
39. Fuhrmann V. et al. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system: 2-year interim analysis // Medicine. – 2021. – V. 100. – No 7. DOI: 10.1097/MD.00000000000024653.
40. Hogen R. et al. The Evolving Role of Extra-corporeal Membrane Oxygenation in Liver Transplantation // Current opinion in organ transplantation. – 2021. – V. 26. – No 3. – P. 333. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000874.
41. Wu W.K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation: a systematic review of the literature // Transplantation Reviews. – 2022. – V. 36. – No 2. – P. 100693. DOI: 10.1016/j.trre.2022.100693.
42. Reid T.D. et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in adult liver transplant patients: A qualitative systematic review of literature // Artificial Organs. – 2022. – V. 46. – No 4. – P. 578–596. DOI: 10.1111/aor.14120.

ТЯЖЕЛАЯ СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА, ОСЛОЖНЕННАЯ БАКТЕРИАЛЬНЫМ МЕНИНГИТОМ И СЕПСИСОМ**И.А. Редько¹, А.В. Миронов^{1*}, А.В. Кузнецов¹, Ю.Ю. Титарова¹, С.В. Гаврилов¹, В.Г. Пасько¹, М.А. Степанян¹, Т.Г. Пелишенко¹, М.Б. Базарова², С.В. Журавлев¹, В.В. Бояринцев³**¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва³ Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ, Москва**SEVERE MULTIPLE TRAUMA COMPLICATED BY BACTERIAL MENINGITIS AND SEPSIS. A CASE REPORT****I.A. Redko¹, A.V. Mironov^{1*}, A.V. Kuznecov¹, Yu.Yu. Titarova¹, S.V. Gavrilov¹, V.G. Pasco¹, M.A. Stepanyan¹, T.G. Pelishenko¹, M.B. Bazarova², S.V. Zhuravlev¹, V.V. Boyarintsev³**¹ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia³ Main Medical Office of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia***E-mail:** avmtravma@mail.ru**Аннотация**

В статье представлен клинический случай лечения пациентки с тяжелой сочетанной травмой с высоким риском летального исхода (ISS – 33 балла, по шкале ВПХ-П (МТ) (ВПХ – кафедра военно-полевой хирургии, П – повреждение, МТ – механическая травма) – 15 баллов). В раннем послеоперационном периоде развились бактериальный менингит и сепсис, вызванные полирезистентной грамотрицательной бактериальной флорой (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*), в связи с чем потребовалось применение схем комбинированной антимикробной терапии с использованием максимальных и субтоксических доз антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма, политравма, остеосинтез, сепсис, менингит, полирезистентность.**Abstract**

This article presents successful treatment of a patient with severe multiple trauma having a high risk of mortality (ISS, 33 scores). At the early postoperative period, the patient developed bacterial meningitis and sepsis caused by the multidrug-resistant gram-negative bacterial flora (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*). Such state required combined antimicrobial therapy with maximal and subtoxic doses of antibacterial drugs.

Keywords: severe multiple trauma, polytrauma, osteosynthesis, sepsis, meningitis, multidrug resistance.

Ссылка для цитирования: Редько И.А., Миронов А.В., Кузнецов А.В., Титарова Ю.Ю., Гаврилов С.В., Пасько В.Г., Степанян М.А., Пелишенко Т.Г., Базарова М.Б., Журавлев С.В., Бояринцев В.В. Тяжелая сочетанная травма, осложненная бактериальным менингитом и сепсисом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 2: 117–120.

Введение

Лечение пациентов с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) следует проводить в условиях травмоцентра первого уровня с необходимостью индивидуального подхода в выборе сроков и объема оперативного лечения.

Клиническое наблюдение

В ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ проходила лечение пациентка Ч. 35 лет с диагнозом: «Тяжелая сочетанная травма головы, груди, таза, конечностей. Открытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени. Левосторонний оскольчатый перелом затылочной кости в проекции задней черепной ямки. Перелом пирамид височных костей и системы полукружных каналов. Гемотимпаниум справа. Закрытый перелом костей носа. Двусторонний ушиб легких. Закрытый оскольчатый перелом проксимального эпифиза правой плечевой кости. Закрытые переломы боковых масс

крестца справа и обеих ветвей лонной кости справа, нижней ветви лонной кости слева. Закрытый многооскольчатый перелом проксимального отдела правой бедренной кости. Закрытый оскольчатый внутрисуставной перелом верхней трети большеберцовой кости правой голени (ISS 33 балла, по шкале ВПХ-П (МТ) 15 баллов)».

Из анамнеза известно, что пациентка была сбита автомобилем, госпитализирована в районную больницу, где ей была выполнена иммобилизация правой плечевой кости лонгетой, установлена система скелетного вытяжения за пяточную кость и мышелки бедренной кости, проведена противошоковая терапия. На пятые сутки произведена лечебно-транспортная иммобилизация костей таза, правого бедра и голени аппаратом наружной фиксации.

На шестые сутки после травмы проведена медицинская авиационная эвакуация, пациентка доставлена в ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ в отделение интенсивной терапии.

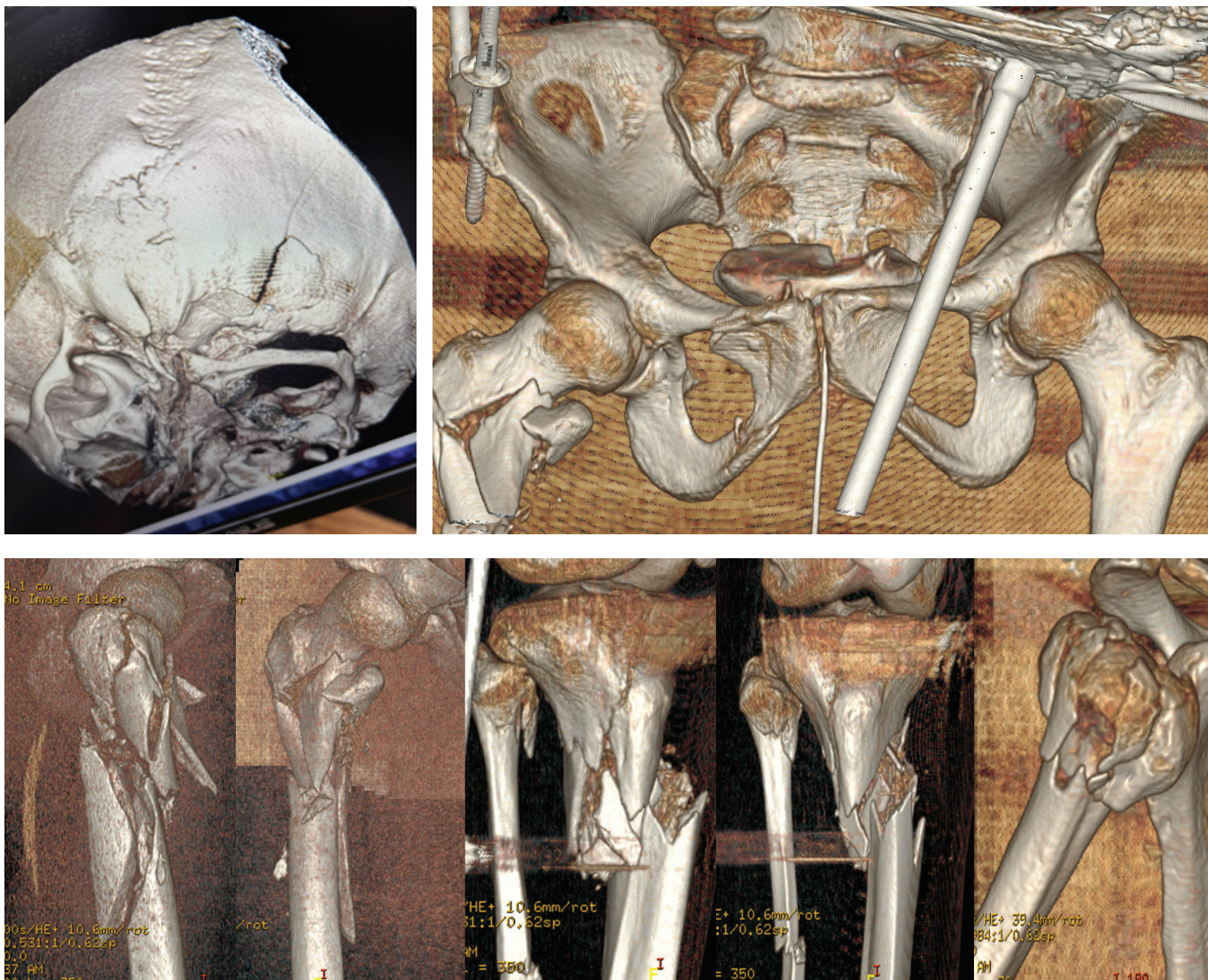


Рис. 1. Компьютерная томография при поступлении

На десятые сутки в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентиляции легких выполнен первый этап окончательного остеосинтеза наиболее значимых переломов с целью активизации пациентки. Произведены закрытая репозиция, остеосинтез боковых масс крестца и крестцово-подвздошного сочленения справа двумя винтами, остеосинтез таза стержневым аппаратом наружной фиксации, интрамедуллярный остеосинтез перелома бедренной кости, остеосинтез голени аппаратом Илизарова.

При поступлении была начата комплексная медикаментозная терапия с применением антимикробных лекарственных препаратов. С учетом характера повреждения, повышены уровни маркеров воспаления (С-реактивный белок 146 мг/л, лейкоцитоз ($16.8 \text{ E}^9/\text{л}$) и нейтрофилез ($15.7 \text{ E}^9/\text{л}$)), предшествующего пребывания пациентки в другом стационаре, развития двусторонней полисегментарной пневмонии (согласно данным компьютерной томографии) эмпирически был назначен препарат из группы карбапенемов (меропенем) в комбинации с препаратом с выраженной антианаэробной активностью (метронидазолом). В связи с возможным инфицированием метициллиноустойчивыми *Staphylococcus aureus*, обусловленным характером и объемом травмы и предшест-

вующими оперативными вмешательствами, к терапии был добавлен препарат из группы гликопептидов (ванкомицин).

На фоне терапии удалось достичь некоторой стабилизации состояния, умеренно положительной динамики в виде частичного регресса маркеров воспаления (С-реактивный белок – 81 мг/л, лейкоцитоз – $11 \text{ E}^9/\text{л}$).

Однако с восьмого по 10-й день с момента операции отмечались фебрилитет, нарастание уровня маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивный белок – 330 мг/л, прокальцитонин – 2.7 нг/мл, при этом количество лейкоцитов и нейтрофилов оставалось в норме), развитие клиники менингита, увеличение отека и развитие гиперемии в области раны бедра. Развилась клиническая картина сепсиса. Проводились неоднократные микробиологические исследования биологических сред (крови, ликвора, мочи, отделяемого раны бедра и уха), которые выявили рост множественной полирезистентной микробной флоры: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus haemolyticus*.

С целью санации очагов инфекции произведены снятие швов с раны бедра, дренирование гематомы, антромастоидотомия слева, шунтирование левой барабанной полости.

В дальнейшем проводимая антимикробная терапия основывалась на результатах микробиологических исследований, учи-



Рис. 2. Внешний вид и рентгенограммы после операции

тывалось преобладание грамотрицательной флоры (ведущим патогеном являлась полирезистентная *Klebsiella pneumoniae*), было применено несколько последовательных схем комбинированного назначения антибактериальных препаратов исходя из потенциального синергидного действия, фармакокинетических параметров препаратов с учетом локализации бактериальных очагов. Применялись комбинации препаратов с разными механизмами антибактериального действия, одномоментное назначение тигециклина, амикацина и азтреонама; тигециклина, азтреонама и колистиметата натрия; колистиметата натрия и цефтолозана/газбактама. С учетом медленного положительного лабораторного и клинического ответа, наличия множественных трудносанлируемых очагов инфекции все антибактериальные препараты применялись в максимальных дозах, в некоторых случаях дозы были увеличены до субтоксических, в схемы лечения входили противогрибковые препараты и метронидазол.

Ежедневно в течение 10 дней через люмбальный дренаж пациентке вводили антимикробные препараты (амикацин

и колистиметат натрия), ингаляционно применяли поливалентный очищенный пиобактериофаг, в наружный слуховой проход левого уха вводили бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный.

В связи с высокими уровнями маркеров воспаления, развитием грамотрицательного бактериального сепсиса пациентке была выполнена экстракорпоральная детоксикация – гемосорбция.

Постепенно удалось достигнуть стойкой стабилизации состояния пациентки, санации эндогенной инфекции, нормализации лабораторных показателей ликвора и крови.

Через 40 дней с момента травмы выполнен следующий этап оперативного лечения: открытая репозиция, остеосинтез правого плеча пластиной, проведение дополнительных спиц в аппарате наружной фиксации голени. На 35-й день после остеосинтеза бедра выполнено ушивание раны.

Общий срок стационарного лечения составил 54 дня: 31 – в отделении интенсивной терапии, 23 – в травматолого-ортопедическом отделении.



Рис. 3. Динамика раны



Рис. 4. Внешний вид пациентки на этапе реабилитации

Обсуждение

Лечение пациентов с ТСТ должно проводиться в условиях травмоцентра первого уровня. Оперативное лечение таких пациентов следует выполнять по протоколу многоэтапной хирургической тактики (damage control) с максимальным учетом периодов травматической болезни. Успех лечения данной пациентки стал возможен благодаря техническому оснащению стационара, слаженному и своевременному взаимодействию мультидисциплинарной бригады (реаниматолога, травматолога, клинического фармаколога, нейрохирурга, оториноларинголога, реабилитолога) в ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ в связи с формированием на базе многопрофильного стационара травмоцентра первого уровня со стационарным отделением скорой медицинской помощи.

Авторы выражают благодарность пациентке за согласие на фотосъемку и на публикацию данного клинического случая.

Литература

1. Бояринцев В.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017615098, Российская Федерация. Программа автоматизированного расчета тяжести повреждения на основании значений шкал ВПХ-П; № 2017612029: заявлено – 13.03.2017; опубликовано – 03.05.2017. [Boyarintsev V.V. et al. Certificate of state registration of a computer program No 2017615098 Russian Federation. Program for automated calculation of damage severity based on the values of the VPH-P scales; No 2017612029: declared – 03/13/2017; published – 05/03/2017. In Russian].
2. Бояринцев В.В. и др. Медицинская помощь в самолете: каковы наши возможности и перспективы? // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 3. – С. 35–43. [Boyarintsev V.V. et al. Medical assistance on an airplane: what are our capabilities and

prospects? // Kremlin medicine J. – 2019. – No 3. – P. 35–43. In Russian].

3. Вербовой Д.Н. и др. Руководство по скорой медицинской помощи при острых заболеваниях, травмах и отравлениях. 2-е изд., исправленное и дополненное. – Москва; Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ. – 2021. – С. 312.
4. Закурдаева А.Ю. и др. Оказание первой помощи в медицинской организации: проблемы теории и практики // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 2. – С. 130–135. [Zakurdaeva A.Yu. et al. First aid in a medical organization: problems of theory and practice // Kremlin Medicine J. – 2022. – No 2. – P. 130–135. In Russian].
5. Самохвалов И.М. и др. Обоснование концепции раннего патогенетического лечения тяжелых ранений и травм // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 3. – С. 23–28. [Samokhvalov I.M. et al. Rationale for the concept of early pathogenetic treatment of severe wounds and injuries // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2020. – No 3. – P. 23–28. In Russian].
6. Самохвалов И.М. и др. Современный взгляд на проблему раннего патогенетического лечения тяжелых повреждений // Сборник тезисов. V Юбилейный конгресс с международным участием «Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Перспективы импортозамещения в России». 28–29 февраля 2020 г. – С. 205–207. [Samokhvalov I.M. et al. Modern view on the problem of early pathogenetic treatment of severe injuries // Collection of abstracts. Fifth Anniversary congress with international participation. Medical care for injuries. New in organization and technology. Prospects for import substitution in Russia. February 28–29, 2020. – P. 205–207].
7. Самохвалов И.М. и др. Системный воспалительный ответ – адаптационная реакция организма на травму // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 4. – С. 91–95. [Samokhvalov I.M. et al. Systemic inflammatory response – adaptive reaction of the body to injury // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2009. – No 4. – P. 91–95. In Russian].
8. Самохвалов И.М. и др. Выдающийся отечественный военно-полевой хирург профессор Дерябин Илья Иванович (к 100-летию со дня рождения) // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 187–192. [Samokhvalov I.M. et al. Outstanding domestic military field surgeon Professor Ilya Ivanovich Deryabin (on the 100th anniversary of his birth) // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2020. – V. 15. – No 2. – P. 187–192. In Russian].

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ РОЗАЦЕА В КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Ростовых^{1*}, Е.В. Иконникова¹, С.Л. Матусевич², Л.С. Круглова¹

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

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень

AN EARLY DIAGNOSTICS OF GRANULOMATOUS ROSACEA IN COSMETOLOGY AND DERMATOLOGY

A.V. Rostovykh^{1*}, E.V. Ikonnikova¹, S.L. Matusevich², L.S. Kruglova¹

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

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

*E-mail: zelenina.a@bk.ru

Аннотация

Невоспалительные гранулематозные дерматозы, к которым относится гранулематозный подтип розацеа, представляют собой разнородную недостаточно изученную группу заболеваний. Нерешенные вопросы патогенеза, сложность диагностики, частое мимикрирование симптомов данной формы под другие подтипы розацеа обуславливают актуальность проблемы более глубокого изучения гранулематозной формы. В статье приведен обзор этиологии, патогенеза, классификации, основных методов лечения. Представлен клинический пример. Обзор подчеркивает возрастающую актуальность своевременной диагностики гранулематозной розацеа в связи с частой обращаемостью данной категории пациентов за косметологической помощью.

Ключевые слова: розацеа, гранулематозная розацеа, изотретиноин.

Abstract

Non-inflammatory granulomatous dermatitis, which includes granulomatous rosacea subtype too, is a diverse and poorly understood group of diseases. Unsolved issues of pathogenesis, complex diagnostics, and frequent symptom mimicry into other rosacea subtypes spur to perform more in-depth studies of the granulomatous form as soon as possible. The article reviews disease etiology, pathogenesis, classification and main approaches to the disease management. There, one can find a clinical example. The authors underline the increasing interest to timely diagnostics of granulomatous rosacea due to the increased flow of such patients to cosmetologic departments.

Keywords: rosacea, granulomatous rosacea, isotretinoin.

Ссылка для цитирования: Ростовых А.В., Иконникова Е.В., Матусевич С.Л., Круглова Л.С. Ранняя диагностика гранулематозной розацеа в косметологической и дерматологической практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 121–124.

Введение

Розацеа – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, клинические проявления которого часто меняются по своему характеру и степени тяжести с развитием процесса [1]. Распространенность розацеа, по оценкам исследователей, в европейских странах находится в диапазоне от 1.5 до 22%, в России – около 5% [1, 2]. По данным эпидемиологических работ, в настоящее время отмечается повышение заболеваемости розацеа [3].

Большинство экспертов консолидированно считают розацеа мультифакториальным заболеванием. Среди патогенетических факторов ее возникновения выделяют нарушения врожденного иммунитета, сосудистые изменения, воздействие активных форм кислорода, ультрафиолетовое излучение и бактерии [2–4]. Ранее принятое выделение четырех основных подтипов розацеа – эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулезный, фиматозный и офтальморозацеа – в настоящее время не применяется [5]. В классификации, основанной на подтипах розацеа, отражены некие ограничения, и международный консенсус по розацеа ROSCO (ROsacea COnsensus) рекомендовал при диагностике и лечении данного заболевания индивидуальный подход [6]. В 2019 г. была опубликована обновленная классификация розацеа, которая учитывает общую дерматологическую картину и отдельные клинические проявления заболевания [6].

Гранулематозная розацеа (ГР) выделяется как отдельный вариант розацеа в связи с уникальной клинической и гистологической картиной [7, 12, 14]. Особенностью гранулематозного воспаления является клеточный состав гранулемы, в котором гистиоциты/макрофаги должны составлять не менее 50% инфильтрата [7]. Терминология гранулематозной формы менялась в течение всего периода изучения данного заболевания. Так, длительное время при описании данной формы применяли термин «лопоидная» [8]. Более того, сам факт необходимости выделения гранулематозного типа как отдельного типа розацеа оспаривали многие исследователи. Так, в 1917 г. F. Lewandowsky впервые описал пациента с розацеаподобной туберкулезной гранулемой, которая клинически имитировала папулезную розацеа [9]. Значительно позже, в 1970 г., M.G. Mullanaх при диаскопии коричневатых папул и их дальнейшем гистологическом исследовании обнаружил неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы, которые могут напоминать саркоидоз, туберкулез или другие гранулематозные заболевания [10]. Ученый отметил, что пациентов с подобными признаками не следует рассматривать как больных туберкулезом и противотуберкулезная терапия таким пациентам не показана.

Несмотря на то что ГР развивается во взрослом возрасте, описаны варианты ее развития у детей 7–11 месяцев [11]. Клиническая картина ГР представлена мономорфными коричнево-желтыми и красными папулами и узлами [12, 14]. Эритема при

данном подтипе чаще отсутствует [14]. Патологический процесс нередко отличается асимметрией. Наиболее частая локализация розацеа – щеки и периоральная область, реже – периорбитальная область [12, 14]. В то же время К.Ф. Helm и соавт. описали у 15% пациентов с ГР наличие поражений кожи ушных раковин, паховой области, аксиллярной области, области плеч, бедер и коленей, что может указывать на возможность более широкой локализации очагов ГР и распространенный характер ее течения [12]. Другие характерные признаки розацеа, такие как «приливы», эритема или телеангиэктазии, могут присутствовать, но не являются обязательными критериями при установлении диагноза. Однако, если у пациентов ГР сочетается с другими формами розацеа, достаточно часто могут присутствовать симптомы жжения.

Гистологически ГР представляет собой воспалительный инфильтрат с неказеозными эпителиоидными гранулами с присутствием лимфоцитов, гистиоцитов, гигантских клеток в поверхностных и средних слоях дермы [12]. Патогенетически гранулематозная реакция характеризуется тканевым процессом с участием иммуногенных субстанций, которые организм либо не способен разрушить, либо вызывает их медленную деградацию [13]. Ключевую роль в этом процессе играют антигенпрезентирующие клетки, прежде всего макрофаги, а также различные молекулы сигнальной трансдукции – фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины [14]. Однако точные механизмы формирования гранулемы до конца не изучены. Перспективными направлениями по дальнейшему изучению особенностей развития ГР можно считать ультразвуковую визуализацию, стереоскопическую микроскопию, хроматографический и иммунофлюоресцентный анализы, мексаметрию и баллистометрию [21, 23].

Неинфекционные гранулемы могут быть проявлением многих заболеваний, включая, помимо ГР, гранулематозный периоральный дерматит, милиарную диссеминированную волчанку лица и папулезный саркоидоз [13, 15]. Дифференциальный диагноз гранулематозного варианта розацеа проводят с истинной полицитемией, болезнями соединительной ткани, карциноидом и мастоцитозом, дискоидной красной волчанкой и дерматомиозитом [15]. Диагностика этих состояний может быть затруднена и должна включать в себя тщательный клинический анамнез, физикальное обследование и биопсию кожи.

Стандартизированного лечения ГР на сегодняшний день нет. Как правило, пациентам назначают пероральные антибиотики тетрациклиновой группы (природный тетрациклин и полусинтетические препараты доксициклин и миноциклин) [16]. Среди других терапевтических методов выделяют топическую терапию с использованием азелаиновой кислоты, дапсона, бензоилпероксида, метронидазола, системных кортикостероидов, пимекролимуса [17, 18, 21]. Описано лечение ГР с помощью фотодинамической терапии [17, 18]. При резистентной ГР описано лечение изотретиноином [19].

Таким образом, анализ источников литературы показывает, что в настоящее время клиническая картина ГР может иметь маскообразный характер. При этом этиология и патогенез данного заболевания изучены недостаточно, что приводит к ошибкам в диагностике и лечении ГР и сопровождается снижением качества жизни, ухудшением прогноза и социальной адаптации данной категории пациентов. По этой причине практикующим врачам разных специальностей необходимо иметь настороженность по отношению к клинической картине ГР и следовать максимально точному и раннему диагностическому протоколу в своей практике [22].

Описание клинического случая из практики врача-дерматовенеролога приведено в помощь специалистам при реализации данной стратегии.

Клинический случай

В 2019 г. в одну из частных клиник косметологии и дерматологии г. Тюмени обратилась пациентка Б. 34 лет с жалобой на стойкое покраснение лица в области щек, сопровождающееся чувством жжения. На момент осмотра патологический процесс был локализован на коже лба, подбородка и щек в виде стойкой эритемы ярко-розового цвета без четких границ (рис. 1). В области патологического процесса комедоны не выявлялись, симптомы «дамского каблука» и Бенье – Мещерского были отрицательными, инфильтрация отсутствовала. На каждом покрове туловища и конечностей высыпания отсутствовали. Дермографизм красный. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен.

Врачом-дерматовенерологом после проведения лабораторной (общий и биохимический анализ крови, С-реактивный белок, антигнуклеарный фактор на Нер-2-клетках, соскоб Demodex, IgG, антитела к двуцепочечной ДНК (анти-dsDNA), IgG, антитела к кардиолипину, IgG и IgM) и инструментальной (дерматоскопия) диагностики был выставлен диагноз: «Розацеа. Эритематозно-телеангиоэктатический подтип». Пациентка была проконсультирована эндокринологом, гастроэнтерологом, акушером-гинекологом. Отклонений по состоянию здоровья выявлено не было. Дифференциальный диагноз проводили прежде всего с периоральным дерматитом, системной красной волчанкой, акне, себорейным дерматитом.

В качестве лечения была выбрана терапевтическая тактика в виде IPL-терапии (от англ. intense pulsed light), длина волны 440–950 нм, на аппарате Palomar (производитель – Synosure, США). Процедура была проведена дважды с положительной динамикой в виде исчезновения гиперемии. Далее динамическое наблюдение пациентки в данном учреждении не осуществлялось. Со слов пациентки, ремиссия продолжалась в течение года.

В 2020 г. на фоне беременности пациенткой было отмечено обострение в виде усилившейся гиперемии и отечности кожи лица, чувства жжения. В течение беременности и периода лактации (два года) улучшения состояния кожи не отмечалось.

В мае 2022 г. пациентка вновь обратилась в данную медицинскую организацию. На осмотре: в области щек папулы красновато-буроватого оттенка, расположенные на гиперемизированном фоне, кожа щек сухая (рис. 2). С учетом того что на момент обращения пациентка находилась в периоде лактации, было назначено следующее лечение: IPL-терапия, три процедуры с интервалом в две недели, и местная терапия азелаиновой кислотой. После проведенного курса динамика не отмечалась. Каких-либо осложнений и/или медикаментозных реакций не зафиксировано. Однако дальнейшая коррекция лечения не была проведена по причине прекращения визитов пациентки в медицинскую организацию.

Третье обращение за медицинской помощью в феврале 2023 г. было связано с жалобой на красноту лица, множественные папулы, после разрешения которых оставались рубцы (рис. 3). Со слов пациентки, на протяжении года за дерматологической помощью в другие медицинские организации она не обращалась, лечение не проводилось, периоды относительной ремиссии сменялись периодами обострения.

На момент осмотра патологический процесс располагался на коже лба, подбородка и щек. Высыпания симметричные, преимущественное расположение – в средней трети лица с переходом на область лба, представлены мономорфными плотными папулами и узлами коричнево-красного цвета до 0.4 см в диаметре. В очагах присутствовали единичные телеангиэктазии, застойная эритема. На коже центральной части лба – единичные, не склонные к слиянию папулы до 0.3 см в диаметре, незначительно выступавшие над окружающими

тканями, безболезненные при пальпации. На коже щек – многочисленные атрофические рубцы округлой формы диаметром до 0.3–0.4 мм, единичные узлы до 0.4 мм в диаметре (см. рис. 3). В области очагов комедоны не выявлены, симптомы «дамского каблука», Бенье – Мещерского отрицательные. Инфильтрация отсутствовала. Кожный покров туловища, конечностей был свободен от высыпаний. Дермографизм красный.

Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, С-реактивный белок – в пределах референсных значений. Соскоб на Demodex – отрицательный.

В гистологической картине преобладают крупные гранулемы в поверхностных и средних слоях кожи. Гранулема представлена скоплением нейтрофилов, гистиоцитов и лимфоцитов.

Таким образом, на основании анамнеза, данных осмотра, проведенных лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз: «L71.8. Другой вид розацеа (гранулематозная розацеа)».

Пациентке назначено лечение в виде комбинированного протокола, включающего IPL-терапию и пероральный прием изотретиноина в дозировке 0.2 мг/кг. Спустя три месяца от начала лечения локальный статус: папулы и узлы не визуализируются, эритемы нет. На коже обеих щек атрофические рубцы (рис. 4). Осложнений медикаментозной терапии и физиотерапии не отмечено. Дальнейшая планируемая тактика – динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога, лазерная абляция атрофических рубцов, обеспечение адекватного ухода за кожей лица, нанесение солнцезащитных средств. Прогноз после проведенного лечения – благоприятный.

Обсуждение

Нерешенные вопросы патогенеза, сложность диагностики, частое мимикрирование симптомов гранулематозной формы под другие подтипы розацеа делают актуальной проблему более глубокого изучения данной формы заболевания.

Особенность представленного клинического случая заключается в том, что он демонстрирует, как эритематозно-телеангиоэктатический подтип розацеа переходит в ее гранулематозный вариант. Несомненно, розацеа относится к заболеваниям, течение которых в большинстве случаев можно контролировать. Для получения положительного результата в лечении ГР необходимо учитывать индивидуальные особенности организма, степень клинических проявлений, возможность редких вариантов заболевания, наличие коморбидного фона, а у женщин – дополнительно период беременности и лактации. Положительная устойчивая динамика локального состояния кожи у пациентки на фоне комбинированного протокола терапии доказывает правильность выбранной тактики оказания медицинской помощи.

В настоящее время перспективным направлением является создание алгоритмов сочетанной физиотерапии ГР с использованием новых методов инструментального контроля состояния кожи лица. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость регулярных визитов пациента и проблемы в диагностике и лечении, связанные с редкими посещениями врача-дерматовенеролога. По-прежнему остается открытым вопрос о необходимости проведения гистологического исследования на ранних этапах развития заболевания, в случае описанного клинического случая – при первичном обращении пациентки в 2019 г.

Представленный клинический случай показывает необходимость дальнейшего совершенствования методов инструментального контроля течения ГР с помощью неинвазивных атравматичных методик и создания комбинированных методов лечебного воздействия. Для практическую врачей требуются



Рис. 1. Внешний вид пациента (2019 г.): на коже центральной части лба, висках, щеках визуализируется эритема



Рис. 2. Внешний вид пациента (2022 г.): на коже щек и лба визуализируются папулы красновато-буроватого цвета, эритема



Рис. 3. Внешний вид пациента до начала приема изотретиноина (июнь 2023 г.)

ся диагностические и лечебные протоколы в виде стандартных операционных процедур или стандартных операционных карт с высоким уровнем доказательности. Для этого необходимы дальнейшие исследования с контролем референсным методом, рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований по изучению ГР.



Рис. 4. Внешний вид пациента спустя три месяца после приема изотретиноина (сентябрь 2023 г.). Папулы не визуализируются, эритема уменьшилась

Заключение

Поскольку патофизиология розацеа включает в себя множество факторов, ее клиническая картина отличается неоднородностью, что затрудняет диагностический поиск и выбор адекватной лечебной тактики. Клинические проявления ГР могут изменяться по своему характеру и степени тяжести с течением времени, что продемонстрировано в представленном клиническом случае. Необходима дальнейшая разработка эффективных клинических протоколов по ведению пациентов с ГР с высоким уровнем доказательности.

Литература

1. Powell F.C. Clinical practice. Rosacea // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352. – No 8. – P. 793–803. DOI: 10.1056/NEJMcpr042829.
2. Кубанова А.А. и др. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2015. – № 3. – С. 36–45. [Kubanova A.A. et al. Rosacea: prevalence, pathogenesis, features of clinical manifestations // *Bulletin of Dermatology and Venereology.* – 2015. – No 3. – P. 36–45. In Russian].
3. Потеекаев Н.Н. и др. Эпидемиология розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* – 2016. – V. 15. – № 1. – P. 4–7. [Potekaev N.N. Epidemiology of rosacea // *Clinical dermatology and venereology.* – 2016. – V. 15. – No 1. – P. 4–7. In Russian].
4. Yamasaki K. The molecular pathology of rosacea // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – V. 55. – No 2. – P. 77–81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2009.04.007.
5. Wilkin J. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – V. 46. – No 4. – P. 584–587. DOI: 10.1067/mjd.2002.120625.
6. Schaller M. et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus. 2019 // *Br. J. Dermatol.* – 2020. – V. 182. – No 5. – P. 1269–1276. DOI: 10.1111/bjd.18420.
7. Ackerman A.B. *Histologic diagnosis of inflammatory skin disease. An algorithm method based on pattern analysis.* – 2 ed. – Wolters Kluwer, 1997. 943 p.
8. Самцов А.В. *Акне и акнеформные дерматозы: монография.* – 2-е изд. – Доп. и перераб. – Москва: Фармтек, 2014. – 352 p. [Samtsov A.V. *Acne and acneform dermatoses. Monograph. 2nd edition updated and revised.* Moscow: Pharmtec LLC. – 2014. – 352 p. In Russian].

9. Lewandowsky F. Über rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichtes // *Corr. Bl. Schweiz Ärzte.* – 1917. – V. 47. – P. 1280–1282.
10. Mullanax M.G. Granulomatous rosacea // *Arch. Dermatol.* – 1970. – V. 101. – No 2. – P. 206–211.
11. Da Costa J.B. Granulomatous rosacea in infants. Report of three cases and discussion of the differential diagnosis // *Dermatol. Online J.* – 2008. – V. 14. – No 2. – P. 22.
12. Helm K.F. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1991. – V. 25. – No 1. – P. 1038–1043. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70304-k.
13. Сорокина Е.В. и др. Дифференциальная диагностика гранулематозных дерматозов без доказанной роли инфекционных агентов // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 19–29. DOI: 10.17116/klinderma20212006119.
14. Jang Y.J. et al. Immunohistochemical analysis of differences of toll-like receptor 2, mast cells, and neurofilaments between granulomatous rosacea and non-granulomatous rosacea // *Indian J. Dermatol.* – 2021. – V. 66. – No 4. – P. 343–346. DOI: 10.4103/ijd.IJD_18_20.
15. Шаршунова А.А. и др. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 284–290.
16. Lee G.L. et al. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment // *Dermatol. Clin.* – 2015. – V. 33. – No 3. – P. 447–455. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.009.
17. Baglieri F. et al. Treatment of recalcitrant granulomatous rosacea with ALA-PDT: report of a case // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2011. – V. 77. – No 4. – P. 536. DOI: 10.4103/0378-6323.82420.
18. Liu R.C. et al. Treatment of granulomatous rosacea with chromophore gel-assisted phototherapy // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2019. – V. 35. – No 4. – P. 280–281. DOI: 10.1111/phpp.12463.
19. Lee G.L. et al. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment // *Dermatol. Clin.* – 2015. – V. 33. – No 3. – P. 447–455. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.009.
20. Krause M.H. et al. Dapson bei granulomatöser Rosacea [Dapsone in granulomatous rosacea. In German] // *Hautarzt.* – 1997. – V. 48. – No 4. – P. 246–248. DOI: 10.1007/s001050050577.
21. Евенко А.Ю. и др. Структурно-функциональное состояние общих сонных артерий при ревматоидном артрите без кардиоваскулярной патологии // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 6. – С. 61. [Evenko A.Yu. et al. Structural and functional state of the common carotid arteries in rheumatoid arthritis without cardiovascular pathology // *Modern problems of science and education.* – 2017. – No 6. – P. 61. In Russian].
22. Акберов М.А. и др. Современная медицинская организация: тренды, стратегии, проекты. – Тюмень: Айвекс, 2022. – 312 с. [Akberov M.A. et al. *Modern medical organization: trends, strategies, projects.* – Tyumen: Ivex, 2022. – 312 p. In Russian].
23. Курмангулов А.А. и др. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 16–19. DOI: 10.14341/omet2016116-19.