

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 4, 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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баранова Н.Н., доцент, д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Нур-Султан, Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Брико Н.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (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)
Казаков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Камалов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Киргизов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

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

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

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

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

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

No 4, 2024

Chief Editor – Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor – Boyarintsev V.V. (Moscow)

Executive Editor – Zubarev A.V. (Moscow)

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

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

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

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

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

No 4, 2024

Expert board

L.S. Kruglova, A.N. Lvov, E.R. Araviiskaia, A.L. Bakulev,
M.M. Kokhan, S.S. Kravchenya, L.B. Lazebnik, N.N. Murashkin,
I.G. Nikitin, O.Yu. Olisova, A. V. Samtsov, E.V. Sokolovskiy

6 HEPATOPROTECTORS IN DERMATOLOGY (A RESOLUTION OF THE EXPERT BOARD)

Original article

O.D. Ostroumova, A.I. Kochetkov, Y.S. Belozerskikh,
T.V. Filippova, A.V. Landa, A.A. Pukhaeva

15 A PROGNOSTIC VALUE OF HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

Z.G. Tatarintseva, E.D. Kosmacheva, O.V. Babicheva

21 POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AS A RISK OF EARLY THROMBOEMBOLIC STROKE

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

25 INTRAOPERATIVE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN NON-CARDIAC SURGERY – PREDICTORS AND CONSEQUENCES

G.A. Baranov, Yu.K. Aleksandrov

31 NODULAR GOITER AND THYROID CANCER: EVALUATION OF DIAGNOSTIC TACTICS OPTIONS

A.A. Kovalenko, O.V. Kryuchkova,
V.S. Petrovichev, Z.A. Kovalenko

34 THE RADIOMICS ANALYSIS OF MULTIPARAMETRIC MRI IN DIFFERENTIATION BETWEEN MUSCLE INVASIVE AND NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER. POTENTIALS OF PRELIMINARY IMAGE PROCESSING

A.E. Garanina, A.V. Kholin

39 COMPARISON OF 2D AND 3D ULTRASOUND POTENTIALS TO DETERMINE THE SIZE AND NUMBER OF NEOPLASMS IN WOMEN WITH A DENSE BREAST

M.S. Petrova, V.A. Badtieva, A.Yu. Prokopyev

44 THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING (ICF) TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF SANATORIUM CARE OF PATIENTS WHO SURVIVED – NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2024

Совет экспертов

Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев,
М.М. Кохан, С.С. Кравченя, Л.Б. Лазебник, Н.Н. Мурашкин,
И.Г. Никитин, О.Ю. Олисова, А.В. Самцов, Е.В. Соколовский

6 ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ДЕРМАТОЛОГИИ (РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ)

Оригинальная статья

О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Ю.С. Белозерских,
Т.В. Филиппова, А.В. Ланда, А.А. Пухаева

15 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

З.Г. Татаринцева, Е.Д. Космачева, О.В. Бабичева

21 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК РИСК РАННЕГО ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

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

25 ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ – ПРЕДИКТОРЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

Г.А. Баранов, Ю.К. Александров

31 МНОГОУЗЛОВОЙ ЗОБ И РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

А.А. Коваленко, О.В. Крючкова,
В.С. Петровичев, З.А. Коваленко

34 ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫХ И МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫХ ФОРМ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ВОЗМОЖНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ

А.Э. Гаранина, А.В. Холин

39 СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ 2D- И 3D-УЗИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРА И КОЛИЧЕСТВА НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ПЛОТНОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ

М.С. Петрова, В.А. Бадтиева, А.Ю. Прокопьев

44 ПРИМЕНЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2024

Е.В. Донцова, Л.А. Новикова, И.И. Иванова, А.В. Чернов,
О.С. Саурина, В.Г. Донцов, Н.И. Остроушко,
Л.Н. Борзунова, А.А. Бахметьев, Ю.Н. Быкова

48 КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ

М.С. Петрова, В.А. Бадтиева

54 ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОГРАММ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

С.Г. Кораблев, И.И. Иванова, Н.Н. Лазаренко

57 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ПАТЕЛЛОФЕМОРАЛЬНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Э.З. Иругова, Д.Э. Выборных, Э.Г. Гемджян,
М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева

62 БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ МУКОЗИТЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Я.А. Степанов, В.Л. Рейнюк, С.В. Кузнецов,
Т.В. Агibalова, А.В. Масыкин, М.Д. Степанова,
Д.А. Халютин, Д.А. Тарумов, И.К. Николаев

69 ДЕМОНСТРАТИВНО-ШАНТАЖНОЕ АУТОАГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В НАРКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР

А.А. Ефремов

75 КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОРГАНИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ АЛКОГОЛИЗМОМ В СРЕДНЕМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Ю.В. Соловьева, С.С. Паунова, А.М. Орбу,
Е.В. Шрёдер, А.А. Степанов, Е.Г. Кулакова

81 ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ

Обзорная статья

Е.Д. Кочерева

86 МЕСТО ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРОСТРАНСТВЕ ФЕНОМЕНА ЛИЦЕВОЙ БОЛИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.А. Благинин, С.В. Будников, М.М. Слесаренко

91 ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ АВИАЦИОННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

CONTENTS

No 4, 2024

E.V. Dontsova, L.A. Novikova, I.I. Ivanova, A.V. Chernov,
O.S. Saurina, V.G. Dontsov, N.I. Ostroushko, L.N. Borzunova,
A.A. Bakhmetyev, Yu.N. Bykova

48 AN INTEGRATED APPROACH TO IMPROVE TREATMENT OF PATIENTS WITH TRUE ECZEMA

M.S. Petrova, V.A. Badtieva

54 COMPREHENSIVE PROGRAMS FOR THE SANATORIUM MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE POSTCOVID SYNDROME

S.G. Korablev, I.I. Ivanova, N.N. Lazarenko

57 DYNAMICS OF THE LIFE QUALITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH PATELLOFEMORAL PAIN SYNDROME AFTER COMPLEX TREATMENT

E.Z. Irugova, D.E. Vybornykh, E.G. Gemdzhian,
M.V. Solovev, L.P. Mendeleeva

62 PAIN SYNDROME AND MENTAL DISORDERS INPATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMAANDPOST-TRANSPLANTATIONORAL MUCOSITIS

Ya.A. Stepanov, V.L. Rejniuk, S.V. Kuznetsov,
T.V. Agibalova, A.V. Masyakin, M.D. Stepanova,
D.A. Khalyutin, D.A. Tarumov, I.K. Nikolayev

69 THE DEMONSTRATIVE BLACKMAILING SELF-AGGRESSIVE BEHAVIOUR OF PATIENTS DURING THEIR HOSPITALIZATION IN A NARCOLOGICAL HOSPITAL

A.A. Efremov

75 COGNITIVE STATUS OF ELDERLY PEOPLE WITH PRIMARY ORGANIC MENTAL DISORDERS COMPLICATED BY ALCOHOLISM IN MIDDLE AND ELDERLY AGE

Yu. V. Solovieva, S.S. Paunova, A.M. Orbu,
E.V. Shreder, A.A. Stepanov, E.G. Kulakova

81 THE IMPACT OF PATHOLOGIES IN THE DIGESTIVE ORGANS AT THE FORMATION OF REPRODUCTIVE HEALTH IN SCHOOLCHILDREN

Review

E.D. Kochereva

86 THE ROLE OF PSYCHOPATHOLOGY IN VARIOUS ETIOLOGIES OF FACIAL PAIN PHENOMENON

A.A. Blaginin, S.V. Budnikov, M.M. Slesarenko

91 FEATURES OF MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF AVIATION SPECIALISTS

CONTENTS

No 4, 2024

I.Yu. Tregubov, M.G. Vershinina, N.N. Zyбина,
N.A. Kovtun, S.S. Aleksanin

96 LABORATORY BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN THE ACUTE PERIOD IN PATIENTS WITH SEVERE VASCULAR BRAIN DAMAGE

V.N. Emelyanov, A.A. Kuzin, V.V. Markelov, A.A. Glushkov

104 THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEUROSYPHILIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Clinical case

I.S. Vladimirova, M.A. Samushiya, A.Yu. Bermas

108 PSORIATIC ERYTHRODERMA AND RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER, EFFICACY OF IL-23 INHIBITOR GUSELCUMAB

S.V. Allakhverdieva, A.V. Chapurnykh,
N.V. Lomakin, E.A. Zolozova

115 A RARE CASE OF METASTASING OF A NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE BAUGINIUM VALVE INTO THE INTERVENTRICULAR SEPTUM

A.N. Severtsev, V.I. Vechorko, D.S. Kostjaev, I.G. Repin,
A.V. Korotaev, V.D. Anosov, I.Z. Kitiashvili, G.I. Kruchkov,
A.D. Jabbarova, I.R. Zyuzgina, G.D. Abdullaeva

121 THE PRIMARY DUODENAL CANCER – A RARE CAUSE OF GASTROINTESTINAL TRACT OBSTRUCTION

A.S. Gurskaya, S.N. Zorkin, Ye.Yu. Dyakonova, R.R. Bayazitov,
O.N. Nakovkin, E.V. Ekimovskaya, M.A. Sulavko, I.V. Karnuta,
A.A. Klepikova, M.G. Vershinina, F. S. Piloyan

127 EXPERIENCE OF COMBINED USE OF SURGERY AND TARGETED THERAPY IN A CHILD WITH CLOVES-SYNDROME

G.A. Baranov, V.V. Derkach, D.V. Dospekhov, Yu.V. Chervyakov

131 A CLINICAL EXPERIENCE OF ANGIODROID CO₂ INJECTOR APPLICATION IN ENDOVASCULAR INTERVENTIONS ON THE ARTERIES OF LOWER EXTREMITIES IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Clinical experience

I.A. Redko, V.G. Pasco, I.I. Radysh,
S.V. Zhuravlev, V.V. Boyarintsev

135 HIP REPLACEMENT IN FEMORAL NECK FRACTURES IN ELDERLY PATIENTS (ISSUES OF SURGICAL TREATMENT AND EARLY REHABILITATION)

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2024

И.Ю. Трегубов, М.Г. Вершинина, Н.Н. Зыбина,
Н.А. Ковтун, С.С. Алексанин

96 ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Н. Емельянов, А.А. Кузин, В.В. Маркелов, А.А. Глушков

104 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОСИФИЛИСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинический случай

И.С. Владимирова, М.А. Самушия, А.Ю. Бермас

108 ПСОРИАТИЧЕСКАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ И РЕКУРРЕНТНОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА ИЛ-23 ГУСЕЛЬКУМАБА

С.В. Аллаhverдиева, А.В. Чапурных,
Н.В. Ломакин, Е.А. Золозова

115 РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ БАУГИНИЕВОЙ ЗАСЛОНКИ В МЕЖЖЕЛУДОЧКОВУЮ ПЕРЕГОРОДКУ

А.Н. Северцев, В.И. Вечорко, Д.С. Костяев, И.Г. Репин,
А.В. Коротаев, В.Д. Аносов, И.З. Китиашвили, Г.И. Крючков,
А.Д. Джаббаров, И.Р. Зюзгина, Г.Д. Абдуллаева

121 ПЕРВИЧНЫЙ РАК ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – РЕДКАЯ ПРИЧИНА НЕПРОХОДИМОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.С. Гурская, С.Н. Зоркин, Е.Ю. Дьяконова, Р.Р. Баязитов,
О.Н. Наковкин, Е.В. Екимовская, М.А. Сулавко, И.В. Карнута,
А.А. Клепикова, М.Г. Вершинина, Ф.С. Пилоян

127 ОПЫТ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С CLOVES-СИНДРОМОМ

Г.А. Баранов, В.В. Деркач, Д.В. Доспехов, Ю.В. Червяков

131 КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНЪЕКТОРА CO₂ ANGIODROID ПРИ ЭНDOVASCУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Клинический случай

И.А. Редько, В.Г. Пасько, И.И. Radysh,
С.В. Журавлёв, В.В. Бояринцев

135 ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ)

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2024

Л.Н. Будникова, А.А. Бадалян, И.Н. Чернышева,
Т.Н. Балашова, С.В. Журавлёв

138 НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ПОЛЯ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Некролог

143 ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА СВЕТЛАНЫ АЛЕКСЕЕВНЫ ЧОРБИНСКОЙ – УЧИТЕЛЯ, КОЛЛЕГИ И ДРУГА (01.11.1950–20.10.2024)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-84462 от 29.12.2022

Подписной индекс в каталоге Почты России – ПМ769

CONTENTS

No 4, 2024

L.N. Budnikova, A.A. Badalyan, I.N. Chernysheva,
T.N. Balashova, S.V. Zhuravlev

138 NEW POSSIBILITIES OF APPLYING LOW-FREQUENCY ELECTROSTATIC FIELD IN MEDICAL REHABILITATION

Obituary

143 IN MEMORY OF PROFESSOR SVETLANA ALEKSEEVNA CHORBINSKAYA – OUR TEACHER, COLLEAGUE AND FRIEND (01.11.1950–20.10.2024)

Подписано в печать 03.12.2024 г.

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

Уч.-изд. листов 16.6. Усл.-печ. листов 18.0. Тир. 1000.

Зак. 24-Z-1337.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ДЕРМАТОЛОГИИ (РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ)

**Л.С. Круглова^{1*}, А.Н. Львов², Е.Р. Аравийская³, А.Л. Бакулев¹, М.М. Кохан⁴, С.С. Кравченя⁵,
Л.Б. Лазебник⁶, Н.Н. Мурашкин⁷, И.Г. Никитин⁸, О.Ю. Олисова⁹, А.В. Самцов¹⁰, Е.В. Соколовский¹¹**

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

³ Институт красоты «ГАЛАКТИКА», Санкт-Петербург

⁴ ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

⁶ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва

⁷ ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁸ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России (Пироговский Университет), Москва

⁹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

¹⁰ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

¹¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

HEPATOPROTECTORS IN DERMATOLOGY (RESOLUTION OF THE EXPERT BOARD)

**L.S. Kruglova^{1*}, A.N. Lvov², E.R. Araviiskaia³, A.L. Bakulev¹, M.M. Kokhan⁴, S.S. Kravchenya⁵,
L.B. Lazebnik⁶, N.N. Murashkin⁷, I.G. Nikitin⁸, O.Yu. Olisova⁹, A.V. Samtsov¹⁰, E.V. Sokolovskiy¹¹**

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

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Institute of Beauty "GALAKTIKA", St. Petersburg, Russia

⁴ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia

⁵ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

⁶ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁷ Scientific Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁸ Pirogov Russian National Research, Moscow, Russia

⁹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹⁰ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

¹¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russia

*E-mail: kruglovals@mail.ru

Аннотация

В 2023 г. прошел совет экспертов по гепатокоморбидности и гепатотоксичности препаратов в дерматологии, в котором приняли участие ведущие специалисты по дерматовенерологии и гастроэнтерологии. Эксперты рассмотрели вопросы связи дерматозов и заболеваний гепатобилиарной системы, была представлена структура коморбидных псориазу состояний, особое внимание уделено заболеваниям гепатобилиарной системы или гепатокоморбидности, играющей важную роль в рецидивировании дерматоза и выборе метода системной терапии. Описаны потенциально гепатотоксичные препараты, применяемые в дерматологии, перечислены основные показания для назначения гепатопротекторов. Представлена резолюция совета экспертов о месте гепатопротекторов в составе комплексной терапии хронических заболеваний кожи на примере часто используемого в России современного гепатопротективного препарата Фосфоглив®. Фосфоглив® содержит фосфолипиды и глицерризиновую кислоту, имеет широкие перспективы для применения у пациентов с гепатокоморбидностью (например, при псориазе) или получающих потенциально гепатотоксические препараты. Препарат оказывает гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Также Фосфоглив® потенцирует действие эндогенных глюкокортикостероидов, благодаря чему оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при неинфекционных поражениях печени. Оценивая Фосфоглив®, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности его применения в дерматологии.

Ключевые слова: дерматозы, псориаз, гепатопротекторы, гепатокоморбидность, Фосфоглив®.

Abstract

In 2023, a council of experts on hepatocomorbidity and hepatotoxicity of preparations used in dermatology was held. It was attended by leading specialists in dermatovenereology and gastroenterology. The experts discussed the relationship between dermatoses and diseases of the hepatobiliary system. They also presented the structure of conditions comorbid to psoriasis. A special attention was paid to diseases of the hepatobiliary system or hepatocomorbidity which play an important role in dermatosis recurrence, and they also discussed the choice of systemic therapy. Potentially hepatotoxic drugs used in dermatology are described, main indications for hepatoprotector prescription are listed. The Resolution of the Expert Board on the place of hepatoprotectors in the complex therapy of chronic skin diseases was presented where modern hepatoprotective preparation Phosphogliv®, which is often used in Russia, was taken as an example. Phosphogliv® includes phospholipids and glycyrrhizic acid and has a broad range of applications in patients with hepatocomorbidity (e.g., psoriasis) or in patients who take potentially hepatotoxic preparations. The discussed drug has a hepatoprotective effect due to its antioxidant and membrane-stabilizing activity. Besides, by potentiating the effect of endogenous glucocorticosteroids, it has an anti-inflammatory and anti-allergic action in non-infectious liver lesions. The experts have underlined Phosphogliv® scientific background, its high effectiveness and safety for application in dermatology.

Keywords: dermatoses, psoriasis, hepatoprotectors, hepatocomorbidity, Phosphogliv®.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Кравченко С.С., Лазебник Л.Б., Мурашкин Н.Н., Никитин И.Г., Олисова О.Ю., Самцов А.В., Соколовский Е.В. Вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии (резолюция совета экспертов). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 6–14.

21 декабря 2023 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов на тему: «Гепатокоморбидность и гепатотоксичность препаратов в дерматологии: портреты пациентов, практические вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии».

Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области применения гепатопротекторов в алгоритмах ведения пациентов с дерматозами и гепатокоморбидностью. В рамках совета также обсуждалась целесообразность назначения гепатопротекторов пациентам, получающим потенциально гепатотоксические препараты. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма применения и место гепатопротекторов в составе комплексной терапии хронических заболеваний кожи.

Целью совета являлось обсуждение следующих вопросов:

1. Ассоциации заболеваний кожи и гастроэнтерологической патологии.
2. Вопросы этиопатогенеза гастроэнтерологической коморбидности в дерматологии.
3. Гепатокоморбидность при дерматозах и гепатотоксичность препаратов, применяемых в дерматологической практике.
4. Основные потенциальные показания для назначения гепатопротекторов в дерматологии.
5. Возможности и целесообразность применения гепатопротекторов у пациентов, получающих системную терапию препаратами «зоны риска» по гепатотоксичности.
6. Вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии согласно текущим рекомендациям.

В заседании приняли участие эксперты в области дерматовенерологии, гастроэнтерологии. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы применения гепатопротекторных препаратов у различных групп пациентов, которые имеют гепатокоморбидность, а также место гепатопротекторов в составе комплексной терапии хронических заболеваний кожи; выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов в клинической практике. Были даны предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей о рациональности применения гепатопротекторов в дер-

матологической практике, о юридических (правовых) обоснованиях применения гепатопротекторов в комплексной терапии дерматозов.

Связь дерматозов и заболеваний гепатобилиарной системы

Ассоциация гепатобилиарной и дерматологической патологии – это сложная и многогранная тема, так как многие заболевания гепатобилиарной системы имеют кожные проявления, тем не менее показана связь такого дерматоза, как псориаз, и заболеваний печени. Актуальными вопросами являются лекарственные повреждения печени на фоне широко применяемых потенциально гепатотоксических препаратов в дерматологии. Для диагностики и лечения пациентов с ассоциированными гепатобилиарными и дерматологическими патологиями требуется мультидисциплинарный подход. Этиология и патогенез гепатокоморбидности в дерматологии изучены недостаточно, что обуславливает более углубленное изучение как причин возникновения, так и механизмов развития, в т.ч. в аспекте влияния на течение дерматозов и их лечение (табл. 1).

Псориаз и гепатокоморбидность

Псориаз – распространенное хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и ассоциацией с коморбидной патологией. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 г. подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии. При этом на современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается с позиции системности воспалительного процесса и пересечения с коморбидной патологией.

Коморбидность (лат. со – вместе, morbus – болезнь) – наличие дополнительных хронических заболеваний (транс-

Таблица 1

Влияние различных факторов и возможная связь дерматологической патологии и патологии гепатобилиарной системы

Фактор	Возможная связь
Генетическая предрасположенность	Некоторые гастроэнтерологические и дерматологические заболевания имеют общие генетические маркеры, что указывает на возможную генетическую предрасположенность к коморбидности. Например, мутации в определенных генах могут увеличивать риск развития как воспалительных заболеваний кишечника, так и псориаза
Иммунные механизмы	Иммунные нарушения играют ключевую роль в развитии многих гастроэнтерологических и дерматологических заболеваний, могут вызывать воспаление как в кишечнике, так и в коже, приводя к таким заболеваниям, как болезнь Крона и псориаз
Метаболические нарушения	Метаболические нарушения, такие как гемохроматоз, могут проявляться как в изменениях функции печени, так и в кожных изменениях, включая гиперпигментацию. Метаболический синдром часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что имеет патогенетическую связь с псориазом
Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты лекарств	Некоторые лекарства, используемые для лечения гастроэнтерологических заболеваний, могут вызывать кожные побочные эффекты или усугублять существующие дерматологические проблемы. Например, препараты, применяемые при лечении гепатита С, могут вызывать сыпь и другие кожные реакции. В то же время препараты, назначаемые для терапии кожных заболеваний, могут обладать гепатотоксичностью
Эндокринные факторы	Стресс может вызывать высвобождение кортизола, который влияет на иммунную систему и может усугублять симптомы как гастроэнтерологических, так и дерматологических заболеваний
Питание и образ жизни	Диета и образ жизни могут играть роль в этиопатогенезе гепатокomorбидности. Например, употребление в пищу повышенного количества животного жира приводит к нарушению липидного обмена и потенцирует течение акне, розацеа, себорейного дерматита и других дерматозов
Влияние микробиома	Микробиом кишечника оказывает значительное влияние на иммунную систему и может влиять на развитие дерматологических заболеваний. Дисбиоз кишечника может способствовать развитию воспалительных процессов в коже

нозологическая коморбидность) или синдромов (транс-синдромальная коморбидность), патогенез которых связан между собой у пациента вне зависимости от активности каждого из них. Коморбидные патологии осложняют течение основного заболевания, приводя к трудностям проводимой терапии, а также к изменению течения клинической картины, сложности диагностического поиска.

Первое упоминание о коморбидности в научной литературе при псориазе было еще в 1897 г., когда Н. Strauss отметил связь между псориазом и сахарным диабетом. В 1961 г. W.B. Reed и соавт. описали высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. коронарный тромбоз и инфаркт миокарда, при патологоанатомическом исследовании пациентов с псориазом и псориатическим артритом. В дальнейшем, в 1978 г., С. J. McDonald и соавт. отметили высокую распространенность венозных и артериальных сосудистых заболеваний у госпитализированных больных псориазом.

Коморбидность при псориазе может быть транснозологической, то есть совпадающей по времени, но не связанной патогенетически (например, депрессия), или транссиндромальной, когда имеется патогенетическая взаимосвязь. Связующими звеньями могут быть как сигнальные пути воспаления, так и эндотелиальная дисфункция. Наиболее часто при псориазе диагностируются транссиндромальные коморбидности: метаболические нарушения; сердечно-сосудистые заболевания; воспалительные заболевания кишечника. Следует отметить, что бремя стигматизации соматических и психологических проблем, ассоциированных с псориазом, нарастает со временем. В настоящее время структура коморбидных псориазу состояний включает: сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, онкологические заболевания, метаболический

синдром, инсулинорезистентность и сахарный диабет, дислипидемию, психиатрическую коморбидность, нейро-эндокринные нарушения, заболевания гепатобилиарной системы (табл. 2).

Наряду с уже хорошо изученными коморбидными состояниями при псориазе (см. табл. 1), все большее внимание уделяется заболеваниям гепатобилиарной системы (ГБС) или гепатокomorбидности, имеющей важное значение в рецидивировании дерматоза и выборе метода системной терапии. Установлено, что в российской популяции пациентов частота случаев заболеваний печени среди пациентов с псориазом достигает 17.7%, а повышения печеночных трансаминаз (без установленного диагноза) – 27.1–28.2%. В структуре же установленных диагнозов заболеваний печени у пациентов с псориазом преобладают стеатоз и вирусные гепатиты В и С. Реже отмечаются случаи токсических поражений печени, гепатомегалии, лекарственного гепатита и цирроза печени.

К доказанным факторам риска развития гепатокomorбидных состояний относят дислипидемию, метаболический синдром, избыточную массу тела и ожирение, при этом установлена связь повышенного индекса массы тела с тяжестью поражения кожи. Кроме этого, развитие заболеваний печени у пациентов с псориазом, несомненно, могут способствовать злоупотребление алкоголем и применение гепатотоксических препаратов, в т.ч. широко применяемые в терапии псориаза метотрексат, ацитретин, циклоспорин и препараты, подавляющие активность фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Важно отметить, что печень участвует в белковом, жировом, углеводном, минеральном и пигментном обменах, а также выполняет детоксикационную функцию. Предположительно, в патогенезе псориатической болезни ГБС инициирует и усугубляет выраженность эндогенной интоксикации,

Таблица 2

Коморбидная патология при псориазе (данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований)

Признаки	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ (%)
Тревожность	11	30.2	21.7–38.8
Псориатический артрит	34	24.1	19.3–29.0
Депрессия	21	21.7	15.1–28.3
Гипертензия	20	21.2	19.2–23.3
Ожирение	9	11.9	7.2–16.8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10.2	7.7–12.8
Диабет	21	8.5	7.4–9.6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7.4	6.5–8.4
Заболевания гепатобилиарной системы [8]	1	17.7	13.4–27.1
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0.8	0.1–1.4
Лимфома	5	0.2	0.1–0.3

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; НЯК – неспецифический язвенный колит; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. Mrowietz U. и соавт. Стендовый доклад на 68-м ежегодном собрании Американской академии дерматологии (2010), P3300.

воспалительного ответа, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации в коже и суставах.

К основным синдромам повреждения ГПС у больных псориазом и псориатическим артритом относятся следующие: цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности, иммунного воспаления. Цитолиз обусловлен изменением проницаемости мембран гепатоцитов и выделением внутриклеточного содержимого в межклеточный матрикс и кровоток. Цитолиз является одним из основных показателей активности патологического процесса в печени и характеризуется повышением активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)), билирубина, витамина В₁₂ и железа. Холестаз обусловлен повреждением мембран гепатоцитов и желчевыводящих путей и характеризуется гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией, повышением активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфолипидов и желчных кислот в сыворотке крови. Синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется нарушением синтетической и метаболизирующей функции печени, гиперазотемией, снижением активности холинэстеразы в сыворотке крови. Иммуновоспалительный синдром характеризуется сенсибилизацией клеток иммунокомпетентной ткани, активацией ретикулогистиоцитарной системы, повышением уровня общего белка, глобулинов в крови, IgA, IgG, IgM, изменением иммунорегуляторного индекса, появлением антител к ДНК гепатоцитов. Вышеупомянутые факторы при псориазе могут способствовать формированию хронического гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

За последние два десятилетия проблема НАЖБП вышла за пределы патологии печени и приобрела мультидисциплинарный характер. Появляется все больше информации о том, что НАЖБП-заболевания тесно связаны с псориазом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом второго типа, хронической болезнью почек, внепеченочными злокачественными новообразованиями (например, колоректальный рак), синдромом обструктивного апноэ сна, различными эндокринопатиями (например, нарушение функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, остеопороз, гипотиреоз и перегрузка железом).

На сегодняшний день НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени среди больных псориазом – риск развития примерно в два раза выше, чем в общей популяции. При этом развитие НАЖБП у пациентов с псориазом, предположительно, происходит независимо от приема гепатотоксичных препаратов, используемых в терапии псориаза. Также существует корреляция тяжести псориаза с тяжестью НАЖБП.

НАЖБП объединяет широкий спектр заболеваний: от простого жирового гепатоза, который часто связан с благоприятным прогнозом, до неалкогольного стеатогепатита с исходом в фиброз, цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности. В патогенезе НАЖБП ведущая роль может принадлежать инсулинорезистентности. Целевыми точками воздействия инсулина являются печень, жировая ткань и скелетные мышцы. В печени инсулин регулирует метаболизм глюкозы, в то время как в жировой ткани инсулин снижает чувствительную к гормонам липазную активность, что приводит к предотвращению выхода свободных жирных кислот из адипоцитов. В жировой ткани инсулин этерифицирует свободные жирные кислоты и способствует накоплению триглицеридов. При имеющейся инсулинорезистентности свободные жирные кислоты накапливаются на уровне гепатоцитов, и их накопление приводит к липотоксичности.

Повышение инсулинорезистентности является обычным явлением среди пациентов с псориазом и доказывает, что инсулинорезистентность может способствовать возникновению НАЖБП через различные механизмы. Современные исследования показали, что ФНО-α, вырабатываемый печенью в ответ на накопление жирных кислот, определяет повышенную резистентность, поэтому инсулинорезистентность определяет ухудшение кожных поражений при псориазе.

Кроме того, пациенты с псориазом имеют низкий уровень ЛПВП и высокие уровни триглицеридов, холестерина, ЛПНП. Этот дислипидемический профиль может приводить к возникновению псориаза и риску ССЗ. В то же время у пациентов с псориазом и НАЖБП наблюдаются низкие уровни адипонектина по сравнению с пациентами без поражения печени. Этот аспект может быть связан

Потенциально гепатотоксические препараты, используемые в терапии пациентов с дерматозами

Препарат	Показания в дерматологии
Метотрексат	Псориаз, дискератозы, алопеция, атопический дерматит, лимфома, аутоиммунные заболевания
Ацитретин	Псориаз, дискератозы
Изотретиноин	Акне, розацеа
Циклоспорин	Атопический дерматит, псориаз, алопеция, аутоиммунные заболевания
Тетрациклины	Пиодермия, акне, розацеа
Антимикотики (флуконазол, итраконазол, тербинафин, гризеофульвин)	Микозы, онихомикозы, отрубевидный лишай, себорейный дерматит
Аммифурин	Псориаз, дискератозы, витилиго, очаговая склеродермия
Блокаторы ФНО-α	Псориаз, псориатический артрит, гнойный гидраденит

с адипонектин-опосредованным подавлением Т-хелперных цитокинов первого типа. Для НАЖБП характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Вероятно, что медиаторы, высвобождаемые печенью при НАЖБП, оказывают негативное влияние на тяжесть псориаза, способствуя пролиферации кератиноцитов. Ассоциация псориаза и НАЖБП повышает риск обострения как кожного процесса, так и заболеваний печени, поэтому таким пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение для того, чтобы диагностировать НАЖБП на ранней стадии. Важно отметить, что для пациентов с псориазом характерен высокий риск развития фиброза, цирроза печени или гепатокарциномы (гепатоцеллюлярного рака) в исходе НАЖБП. Однако до сих пор не вполне ясно, являются ли нарушения функций печени следствием системного псориатического процесса, результатом гепатотоксического воздействия препаратов в процессе терапии псориаза или же патология гепатобилиарной системы является своеобразным триггерным фактором развития заболевания.

Безусловно, системность воспалительного процесса при псориазе и наличие у пациентов коморбидных заболеваний вносит определенные коррективы в наше понимание механизмов развития заболевания, долгосрочный прогноз и подходы к лечению. С учетом вышеизложенных данных клиницисту необходимо рассматривать вопрос включения гепатопротективных препаратов в схемы лечения псориаза.

Применение потенциально гепатотоксических препаратов в дерматологии

Потенциально гепатотоксические препараты в дерматологии – это лекарства, которые могут вызывать повреждение печени при их использовании.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это широкий спектр патологических состояний от клинически бессимптомного лабораторного изменения печеночных проб до фульминантной острой печеночной недостаточности в результате применения лекарственных средств, трав или пищевых добавок.

К потенциально гепатотоксическим препаратам, которые используются в дерматологии, относятся метотрексат, циклоспорин, ацитретин, изотретиноин, антимикотические препараты, антибиотики, фотосенсибилизаторы для ПУВА-терапии, блокаторы ФНО-α и многие другие (табл. 3).

К факторам риска развития ЛПП относятся: женский пол, пожилой возраст, беременность, неполноценное питание, ожирение, сахарный диабет, заболевания печени и почек, курение, употребление алкоголя. Собственный опыт и данные литературы свидетельствуют о необходимости назначения гепатопротективных препаратов пациентам, которые получают потенциально гепатотоксические препараты, особенно больным с рисками ЛПП.

Практическим врачам, чтобы заподозрить поражение печени, следует обращать внимание на такие симптомы, как:

- тяжесть, дискомфорт в области правого подреберья, снижение аппетита, тошнота, слабость, кожный зуд, желтуха;
- повышение активности АЛТ и/или АСТ;
- повышение уровня ЩФ, ГГТ, билирубина;
- умеренное увеличение размеров, диффузная гиперэхогенность и неоднородность эхоструктуры печени при ультразвуковом исследовании.

Критериями для отмены причинного лекарственного препарата являются: желтуха или повышение активности АЛТ > 8 выше границы нормы (ВГН), или повышение активности АЛТ > 5 ВГН более двух недель, или повышение уровня общего билирубина > 3 ВГН, или повышение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО) > 1.5 ВГН, или повышение активности АЛТ > 3 ВГН + повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН/ПВ и МНО > 1.5 ВГН (Kazuto T., Yukihiro S., 2008).

Тактика ведения пациентов в отношении гепатоккоморбидности подразумевает профилактику поражений печени при назначении системной терапии (гепатотоксичной) или ПУВА-терапии, диагностику заболеваний печени до начала терапии, а при их выявлении – совместное ведение с гастроэнтерологом. Также целесообразно рассмотреть возможность назначения гепатопротектора с дополнительным противовоспалительным эффектом на весь период лечения.

Наиболее изученной комбинацией такого двойного действия на рынке является Фосфоглив®. Он содержит глицирризиновую кислоту и фосфолипиды, благодаря активности которых препарат не только способствует восстановлению клеток печени и приведению к балансу внеклеточного матрикса, но также обеспечивает и восстановление клеток кожи, снижая число рецидивов, способствуя уменьшению высыпаний, шелушения и инфильтрации. Подобный эффект Фосфоглив® оказывает вследствие снижения синтеза провоспалительных цитокинов, повышения выработки адипонектина

и мембранопротективного действия. Помимо профилактики ЛПП, комбинация глицирризиновой кислоты и фосфолипидов обладает противовоспалительным эффектом, что вносит вклад в повышение эффективности лечения больных псориазом вне зависимости от степени тяжести. Так, в исследовании Wen-Zhong Wu и соавт. изучали эффективность глицирризиновой кислоты в комплексной терапии псориаза (прием ацитретина), причем в группе комплексной терапии наблюдалось более значимое снижение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-22, трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β)) по сравнению с монотерапией ацитретином, при этом и количество пациентов с отсутствием эффекта было в два раза меньше в группе комбинированной терапии.

Фосфоглив® – современный гепатопротектор

Фосфоглив® – современный гепатопротективный препарат, который часто используется в России и за рубежом для профилактики и лечения различных заболеваний печени, включая гепатотоксичность, вызванную лекарственными препаратами. Он содержит два активных компонента: фосфолипиды и глицирризиновую кислоту. Фосфолипиды являются основными компонентами клеточных мембран, и их использование в препарате Фосфоглив® направлено на восстановление поврежденных клеток печени и защиту их от дальнейшего повреждения. Глицирризиновая кислота, получаемая из корня солодки, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, что также способствует защите печени. Глицирризиновая кислота связывает свободные кислородные радикалы и оказывает антиоксидантное действие, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), что обеспечивает противовоспалительное действие, а также угнетает продукцию коллагена звездчатыми клетками, способствуя формированию антифибротического эффекта. Фосфолипиды встраиваются в мембраны гепатоцитов, восстанавливают их структуру и активность, оказывая мембранопротективное действие. Данные фармакологические эффекты препарата Фосфоглив® обосновывают целесообразность его применения у пациентов с псориазом в различных клинических ситуациях (профилактика ЛПП, повышение эффективности терапевтических мероприятий, контроль над гепатокоморбидностью). Следует отметить, что в инструкции по применению препарата перечислено показание «псориаз» в составе комплексной терапии, и препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что облегчает процедуру его назначения.

Фосфоглив® может быть рекомендован врачом как часть комплексной терапии для уменьшения риска гепатотоксических эффектов от лекарственных препаратов, особенно если есть предрасположенность к заболеваниям печени или уже имеются нарушения в гепатобилиарной системе. Кроме того, включение препарата Фосфоглив® в комплексную терапию псориаза является целесообразным, так как его применение продемонстрировало положительный эффект в отношении кожных проявлений заболевания (увеличение межрецидивного периода, интенсивный регресс высыпаний: уменьшение шелушения) при благоприятном профиле безопасности.

Обсуждение

В ходе обсуждения участники экспертного совета выявили накопившиеся проблемы в области организации медицинской помощи пациентам с гепатокоморбидностью, а также пациентам, получающим потенциально гепатотоксические лекарственные препараты:

- несмотря на распространенность данных заболеваний и длительную историю изучения, этот вопрос по-прежнему остается недостаточно исследован, следствием чего является отсутствие четких рекомендаций по целесообразности применения гепатопротекторов и длительности их курса, что также требует выработки единых подходов к тактике ведения таких пациентов;
- существует острая необходимость разработки рекомендаций по расширению показаний для назначения гепатопротекторов в дерматологической практике с определением профиля пациентов, нуждающихся в таком подходе;
- целесообразно создание алгоритма дифференцированного подхода к назначению гепатопротекторов у пациентов с гепатокоморбидностью с учетом критериев эффективности проводимой терапии;
- требуется разработка регламентирующих документов для определения гепатопротективных препаратов, профилактическое назначение которых будет основой формирования новой стратегии ведения дерматологических пациентов с коморбидной патологией.

В этом плане препарат Фосфоглив®, содержащий фосфолипиды и глицирризиновую кислоту, имеет широкие перспективы для применения у пациентов с гепатокоморбидностью или получающих потенциально гепатотоксические препараты. Фосфатидилхолин (действующее вещество фосфолипидов) является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран, способен восстанавливать их структуру и функции при повреждении, оказывая цитопротекторное действие. Нормализует белковый и липидный обмен, предотвращает потерю гепатоцитами ферментов и других активных веществ, восстанавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует формирование соединительной ткани, снижая риск возникновения фиброза и цирроза печени. Глицират (глицирризиновая кислота и соли) обладает противовоспалительным действием, подавляет репродукцию вирусов в печени и других органах вследствие стимуляции продукции интерферонов, усиления фагоцитоза, увеличения активности естественных клеток-киллеров; оказывает гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Потенцирует действие эндогенных глюкокортикостероидов благодаря противовоспалительному и противоаллергическому действию при неинфекционных поражениях печени.

Оценивая гепатопротективный препарат Фосфоглив®, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности применения данного препарата в качестве профилактики гепатотоксичности при назначении потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, а также у пациентов с гепатокоморбидностью (например, при псориазе). Было отмечено, что имеющиеся исследования применения препарата Фосфоглив® у пациентов с псориазом проведены по высоким стандартам и подтверждают эффективность и безопасность препарата. В то же время необходимо продолжить клинические исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Фос-

фоглив® у пациентов, получающих терапию потенциально гепатотоксическими средствами, что может открыть новые перспективы в повышении эффективности лечения и поддержании качества жизни пациентов.

Выводы

В ходе заседания экспертного совета были сделаны следующие выводы:

1. Профилактика развития ЛПП включает соблюдение режима дозирования лекарственных препаратов, рекомендуется избегать полипрагмазии и учитывать межлекарственные взаимодействия. Необходимо осуществлять мониторинг биохимического анализа сыворотки крови при назначении потенциально гепатотоксичного препарата и любого препарата пациенту с факторами риска ЛПП, а также оценивать функциональные печеночные тесты перед назначением гепатотоксичных лекарственных препаратов.

2. При назначении потенциально гепатотоксических препаратов на весь период их применения целесообразно назначение гепатопротектора, например препарата Фосфоглив®, который показывает высокую эффективность в профилактике ЛПП.

3. Возможно назначение препарата Фосфоглив® пациентам с отягощенным анамнезом по гепатокоморбидности, что будет способствовать повышению безопасности проводимой терапии.

4. Препарат Фосфоглив® достоверно снижает активность печеночных аминотрансфераз, способствует повышению эффективности основной терапии псориаза и других дерматозов за счет вклада действия гепатопротектора в общий противовоспалительный эффект, обладает благоприятным профилем безопасности и не вступает в межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения псориаза.

Конфликт интересов

Материалы по продуктам были предоставлены компанией «ОТИСИФАРМ».

Все решения по финальному тексту принимали авторы резолюции совета экспертов.

Совет экспертов

Аравийская Е.Р., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, руководитель последипломного цикла обучения по косметологии для врачей, консультант Санкт-Петербургского института красоты «ГАЛАКТИКА», член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), член Европейских комитетов по лечению акне, розацеа и активной косметике, почетный член Общества Франции и Сербии, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688

Бакулев А.Л., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва; ORCID: 0000-0002-1450-4942; eLibrary SPIN: 6708-7386

Кохан М.М., д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург; ORCID: 0000-0001-6353-6644; eLibrary SPIN: 3470-9306

Кравченко С.С., к.м.н., доцент кафедры дерматовенеро-

логии и косметологии, заведующий отделением клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ORCID: 0000-0002-0400-7846, eLibrary SPIN: 3289-0591

Круглова Л.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва; ORCID: 0000-0002-5044-5265, eLibrary SPIN: 1107-4372

Лазебник Л.Б., д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины МГМСУ, президент Общероссийской общественной организации «Научное общество гастроэнтерологов России», член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского городского научного общества терапевтов, вице-президент Всероссийского научного общества геронтологов при РАН, член правления Российской ассоциации по остеопорозу, Российской ассоциации по менопаузе, член Общественного совета города Москвы, Американской гастроэнтерологической ассоциации и Всемирной гастроэнтерологической организации; ORCID: 0000-0001-8736-5851.

Львов А.Н., д.м.н., руководитель отдела аспирантуры и ординатуры, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; главный научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ORCID: 0000-0002-3875-4030, eLibrary SPIN: 1053-3290

Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей, руководитель НИИ детской дерматологии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва; ORCID: 0000-0003-2252-8570, eLibrary SPIN: 5906-9724

Никитин И.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова; ORCID: 0000-0003-1699-0881, eLibrary SPIN: 3595-1990

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, директор клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, Москва; ORCID: 0000-0003-2482-1754; eLibrary SPIN: 2500-7989

Самцов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-9458-0872; eLibrary SPIN: 2287-5062

Соколовский Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0001-7610-6061, eLibrary SPIN: 6807-7137

Литература

1. Денисова Е.В. и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 21. – С. 18–22. [Denisova

Фосфоглив®

Оригинальный¹
гепатопротектор
с комплексным
механизмом действия



ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ
КИСЛОТА

уменьшение выраженности
и купирование процесса воспаления



ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ
ФОСФОЛИПИДЫ

восстановление
белково-липидной мембраны клеток

№1

В НАЗНАЧЕНИЯХ ДЕРМАТОЛОГОВ РОССИИ СРЕДИ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ³



ИМЕЕТ ПОКАЗАНИЕ «ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ» В ИМП²



ГЕПАТОПРОТЕКЦИЯ И ИНТЕНСИВНЫЙ РЕГРЕСС ВЫСЫПАНИЙ
(УМЕНЬШЕНИЕ ШЕЛУШЕНИЯ И ИНФИЛЬТРАЦИИ)⁴



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ⁴

1. Сайт ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. 2. ИМП Фосфоглив. 3. По данным ID-360, по состоянию на 3 квартал 2023 г. 4. Денисова Е., Дворянкова Е., Дениева М., Соболев В., Корсунская И. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ // Врач. 2018. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obosnovanie-primeneniya-gepatoprotektorov-pri-psoriaze> (дата обращения: 16.01.2024).

Реклама.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- E.V. et al. Pathologies of the hepatobiliary system in patients with psoriasis // Effective pharmacotherapy. – 2018. – No. 21. – P. 18–22. In Russian].
2. Ивашкин В.Т. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результат исследования DIREG 2 // РЖГГК. Гепатология. – 2015. – № 6. – P. 31–41. [Ivashkin V.T. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2015. – V. 5. – No 6. – P. 31–41. In Russian].
3. Ильченко Л.Ю. и др. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 32–37. [Ilchenko L.Yu. et al. Drug-induced liver disease. The role of hepatoprotectors in its therapy // Medical Council. – 2013. – No 10. – P. 32–37. In Russian].
4. Круглова Л.С. и др. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 5. – С. 495–502. [Kruglova L.S. et al. Program of medical and social support for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis who are indicated for therapy with genetically engineered biological drugs in real clinical practice // Scientific and Practical Rheumatology. – 2020. – V. 58. – No 5. – P. 495–502. In Russian].
5. Круглова Л.С. и др. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Дерматология. – 2019. – № 26 (401). – Т. 2. – С. 44–50. [Kruglova L.S. et al. Early diagnosis of psoriatic arthritis and disease control options (literature review) // Medical Alphabet. Dermatology. – 2019. – No 26 (401). – V. 2. – P. 44–50. In Russian].
6. Орлов Е.В. и др. Оценка эффективности применения препарата Фосфоглив® в комплексной терапии больных псориазом // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2010. – № 4. – С. 8–12. [Orlov E.V. et al. Evaluation of the effectiveness of the drug Phosphogliv® in the complex therapy of patients with psoriasis // Pharmacotherapy in dermatovenereology. – 2010. – No 4. – P. 8–12. In Russian].
7. Пиманов С.И. и др. Идиосинкразические лекарственные поражения печени // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2017. – № 5. – С. 100–107. [Pimanov S.I. et al. Idiosyncratic drug-induced liver damage // Medical Council. Gastroenterology. – 2017. – No 5. – P. 100–107. In Russian].
8. Потеекаев Н.Н. и др. Псориатическая болезнь. – Москва: МДВ, 2014. – 264 с. [Potekaev N.N. et al. Psoriatic disease. – Moscow: MDV, 2014. – 264 p. In Russian].
9. Соколовский Е.В. и др. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 5. – С. 42–51. [Sokolovsky E.V. et al. “Pain” points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2015. – No 5. – P. 42–51. In Russian].
10. Ganzetti G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near // World J. Hepatol. – 2015. – V. 7. – No 3. – P. 315–326.
11. Ghabril M. et al. Drug-induced liver injury: a clinical update // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – V. 26. – No 3. – P. 222–226.
12. Gisondi P. et al. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract // Dermatol. Ther. – 2010. – V. 23. – No 2. – P. 155–159.
13. Gisondi P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. – 2009. – No 51. – P. 758–764.
14. Heitmann J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2021. – V. 19. – No 4. – P. 517–528.
15. Jian-yuan Li. et al. Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents in the Treatment of Human Diseases // Biomed. Res. Int. – 2014. – P. 573452.
16. Kalb R.E. et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – V. 60. – No 5. – P. 824–837.
17. Kazuto T. et al. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // World J. Gastroenterol. – 2008. – V. 14. – P. 6774–6785.
18. McDonald C.J. et al. Psoriasis and occlusive vascular disease // Br. J. Dermatol. – 1978. – 99. – No 5. – P. 469–475.
19. Pietrzak D. et al. Digestive system in psoriasis: an update // Arch. Dermatol. Res. – 2017. – V. 309. – No 9. – P. 679–693.
20. Reed W.B. et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study // Arch. Dermatol. – 1961. – V. 83. – P. 541–548.
21. Strauss H. Zur Lehre von der neurogenen und der thyreogenen Glykosurie // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1897. – V. 20. – P. 309–312.
22. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology // J. Am. Acad. Dermatol. – 2017. – V. 76. – No 3. – P. 377–390.
23. Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis // J. Hepatol. – 2016. – V. 65. – No 3. – P. 589–600.
24. Van der Voort E.A. et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – V. 70. – No 3. – P. 517–524.
25. Wen-Zhong Wu. et al. Glycyrrhizin combined with acitretin improve clinical symptom of psoriasis via reducing Th17 cell differentiation and related serum cytokine concentrations // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – V. 8. – No 9. – P. 16266–16272.
26. Yoshida T. et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced mouse liver injury // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – V. 576. – No 1–3. – P. 136–142.
27. Yu J.J. et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Curr. Med. Res. Opin. – 2017. – V. 33. – No 2. – P. 279–287.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

О.Д. Остроумова^{1,2}, А.И. Кочетков^{1*}, Ю.С. Белозерских^{1,3}, Т.В. Филиппова¹, А.В. Ланда¹, А.А. Пухаева⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

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

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

⁴ ГАОУ ВПО «Юго-Осетинский государственный университет им. А.А. Тибилова», Цхинвал

A PROGNOSTIC VALUE OF HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

O.D. Ostroumova^{1,2}, A.I. Kochetkov^{1*}, Y.S. Belozerskikh^{1,3}, T.V. Filippova¹, A.V. Landa¹, A.A. Pukhaeva⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

⁴ South Ossetian State University named after A.A. Tibilov, Tskhinvali, Republic of South Ossetia

*E-mail: ak_info@list.ru

Аннотация

Введение. Высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) ассоциирован с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. **Цель исследования** – изучить прогностическую значимость вч-СРБ у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 372 пациента, которые были стратифицированы в соответствии с тертилями уровней СРБ (Т1: вч-СРБ < 4.32 мг/л, Т2: 4.32–5.77 мг/л и Т3: вч-СРБ > 5.77 мг/л). СНсФВ определяли как фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥ 50%. Первичной конечной точкой была «сердечно-сосудистая смертность (ССС)/нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)/нефатальный инсульт» после выписки из стационара. **Результаты.** В целом за период наблюдения (один год) 65 (17.5%) пациентов умерли. Первичная конечная точка зафиксирована у 62 (16.7%) пациентов. После поправки установлено, что повышение уровня вч-СРБ на каждый тертиль независимо ассоциировалось с СССР/нефатальным ИМ/нефатальным инсультом (отношение шансов – 1.50, 95%-ный доверительный интервал – 1.09–2.07, $p=0.012$). **Заключение.** Высокочувствительный СРБ является надежным прогностическим маркером для пациентов с СНсФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, исходы, прогноз, высокочувствительный С-реактивный протеин.

Abstract

Introduction. High levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with heart failure (HF) are associated with an increased risk of unfavourable outcomes. **Purpose.** To study a prognostic value of hs-CRP in patients with HF and preserved ejection fraction (HFpEF). **Materials and methods.** 372 patients were included into the study. They were stratified according to the tertiles of CRP levels (T1: hs-CRP < 4.32 mg/L, T2: 4.32–5.77 mg/L and T3: hs-CRP > 5.77 mg/L). HFpEF was defined as the left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥ 50%. The primary endpoint was “cardiovascular mortality/non-fatal myocardial infarction/non-fatal stroke” after hospital discharge. **Results.** Overall, 65 (17.5%) patients died during one-year follow-up. The primary end point was recorded in 62 (16.7%) patients. After adjustment, the increase in hs-CRP levels per tertile was found to be independently associated with cardiovascular diseases /non-fatal myocardial infarction/non-fatal stroke (odds ratio 1.50. 95% confidence interval 1.09–2.07, $p=0.012$). **Conclusion.** High sensitivity C-reactive protein is a reliable prognostic marker for patients with HFpEF.

Keywords: chronic heart failure, outcomes, prognosis, high sensitivity C-reactive protein.

Ссылка для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Белозерских Ю.С., Филиппова Т.В., Ланда А.В., Пухаева А.А. Прогностическая значимость высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 15–20.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – это синдром, характеризующийся значительной заболеваемостью и смертностью [1, 2]. Важно отметить, что за последнее десятилетие заболеваемость ХСНсФВ увеличилась на 10% по сравнению с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), и сейчас ХСНсФВ

является наиболее распространенной формой сердечной недостаточности (СН) [1–5]. В то же время патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ХСНсФВ, остаются в определенной степени неясными: у пациентов с ХСНсФВ в крови часто повышены уровни маркеров воспаления, таких как, например, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) [6, 7]. Воспаление может

быть основной причиной возникновения некоторых случаев сердечной недостаточности и/или способствовать ее прогрессированию во многих других [8], а также рассматриваться в качестве терапевтической мишени [9]. В настоящее время проведен ряд исследований, в которых изучалась прогностическая значимость уровня маркеров воспаления (вч-СРБ, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6) у пациентов с острой сердечной недостаточностью [10, 11]. Данные о прогностической роли вч-СРБ у пациентов с хронической СН (ХСН) ограничены группой больных с ХСН Δ ФВ [12, 13].

Цель исследования – изучение значимости вч-СРБ в качестве прогностического маркера развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН Δ ФВ.

Материалы и методы

Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 заседания от 12 сентября 2023 г.).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18 лет и старше, наличие ХСН Δ ФВ, факт госпитализации в стационар в связи с декомпенсацией ХСН, наличие результатов исследования уровня вч-СРБ в течение первых 24 часов с момента госпитализации в сыровотке крови. **Критерии не включения** в исследование: возраст < 18 лет; беременность, лактация; фракция выброса левого желудочка (ФВ) < 50%; наличие системных иммуновоспалительных заболеваний; острые воспалительные заболевания любых органов и систем органов; онкологические заболевания; пациенты, получающие заместительную почечную терапию; тяжелая гипотония вследствие известной причины, которая могла явиться причиной декомпенсации ХСН; желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, брадиаритмии и нарушения проводимости, которые могли явиться причиной декомпенсации ХСН; тромбоэмболия легочной артерии; идиопатическая дилатационная кардиомиопатия; лекарственно-индуцированная декомпенсация ХСН; уровень гемоглобина < 60 г/л; острое кровотечение; низкая приверженность пациента к ранее назначенной медикаментозной терапии ХСН; злоупотребление алкоголем и/или наркотическими средствами, и/или психоактивными веществами; перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 за менее чем шесть месяцев до госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН; другие известные причины, которые по мнению исследователя, могли привести к декомпенсации ХСН.

Период наблюдения составил один год после выписки из стационара после исходной госпитализации.

В ходе исследования в соответствии с критериями включения/невключения было отобрано 400 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделения кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ в период с 01.01.2018 по 31.08.2021 г. (медиана возраста – 73.1 (64.10; 83.43) года, из них 217 (54.25%) мужчин).

В период исходной госпитализации умерли 28 (7%) пациентов, во всех случаях причиной смерти послужила декомпенсация сердечной недостаточности. Таким образом, в окончательный анализ были включены данные 372 выписанных из стационара пациентов (медиана возраста – 72.6 (63.27; 82.76) года). Превалировали пациенты

с III функциональным классом (ФК) по NYHA (New York Heart Association) – 79.3% (295 человек), IV ФК был у 15.9% (59 человек), II ФК – у 4.8% (18 человек), пациентов с I ФК не было.

Критериями исключения из исследования являлись беременность; диагностированное онкологическое заболевание или какое(-ие)-либо системное(-ые) иммуновоспалительное(-ые) заболевание(-я); заместительная почечная терапия, которая была начата в течение периода наблюдения.

Всем пациентам при исходной госпитализации в первые 24 часа после поступления наряду со стандартным лабораторным обследованием проводили определение уровня вч-СРБ в сыровотке крови с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода с помощью биохимических анализаторов AU-480 и AU-680 (Beckman Coulter), калибратора CRP Latex Calibrator Normal Set (США). Эхокардиографические исследования проводили на ультразвуковых аппаратах Toshiba Aplio 500 (Япония), Philips Affinity 70 (США), GE LOGIQ E (Китай) с датчиками 2.5 МГц в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [5].

Анализировали следующие конечные точки: первичная комбинированная конечная точка «сердечно-сосудистая смерть и/или нефатальный инфаркт миокарда, и/или нефатальный инсульт», вторичные конечные точки – «сердечно-сосудистая смерть», «фатальный и/или нефатальный инфаркт миокарда», «фатальный и/или нефатальный инсульт». Данные о конечных точках пациентов были получены с помощью системы ЕМИАС: ЕМК, АС-стационар, изучения историй болезней пациентов и через осуществление телефонного контроля (получение информации у лечащих врачей пациентов).

Статистический анализ проводили с использованием приложения IBM SPSS Statistics 27 (StatSoft Inc., США). Нулевую гипотезу о соответствии распределения нормальному закону проверяли с использованием теста Шапиро – Уилка. При выполнении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Для проверки гипотез о различиях в качественных данных применяли критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки независимого влияния уровня (тертиля) вч-СРБ на исходы в течение периода наблюдения применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, систолическое артериальное давление, уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, фракцию выброса левого желудочка, прием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, β -адреноблокаторов, а также тертиль вч-СРБ. Оценку статистической значимости различий в структуре исходов в течение периода наблюдения выполняли с использованием Log-rank теста. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$.

Результаты

Из 372 пациентов, выписанных из стационара, 65 (17.5%) больных умерли в течение периода наблюдения (1 год, 367 дней), в т.ч. 56 (15.0%, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 10.0–20.1%) пациентов вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Первичная конеч-

Таблица 1

Распределение больных по конечным точкам исследования (n = 372)

Конечные точки исследования	Количество больных, n (%)	95% ДИ
Первичная		
Сердечно-сосудистая смерть и/или нефатальный инфаркт миокарда, и/или нефатальный инсульт	62 (16.7)	11.6–21.8
Вторичные		
Сердечно-сосудистая смерть*	56 (15.0)	10.0–20.1
Фатальный и/или нефатальный инфаркт миокарда	36 (9.7)	4.6–14.8
Фатальный и/или нефатальный инсульт	10 (2.7)	0.0–7.8

* Пациенты с фатальным инсультом (10 человек), фатальным инфарктом (30 человек), ИБС: постинфарктный кардиосклероз (11 человек), расслаивающая аневризма аорты (1 человек), тромбоэмболия легочной артерии (4 человека).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от тертиля вч-СРБ

Параметр	Группа 1 (n = 131)	Группа 2 (n = 134)	Группа 3 (n = 107)	P	P между тертилями вч-СРБ
Возраст, годы	72.8 [64.7; 82.7]	73.0 [61.5; 83.6]	72.3 [63.3; 81.8]	0.80	T1–T2 1.00 T2–T3 1.00 T1–T3 1.00
Женщины/мужчины, абс. (%)	66 (50.4%)/ 65 (49.6%)	57 (42.5%)/ 77 (57.5%)	42 (41.6%)/ 65 (60.8%)	0.20	T1–T2 0.22 T2–T3 0.69 T1–T3 0.09
ХСН ФК I–IV NYHA, абс. (%)	131 (100%)	134 (100%)	107 (100%)	1.00	T1–T2 1.00 T2–T3 1.00 T1–T3 1.00
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	6 (4.6%)	8 (6.0%)	4 (3.7%)	0.76	T1–T2 0.79 T2–T3 0.56 T1–T3 1.00
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	103 (78.6%)	107 (79.9%)	85 (79.4%)	0.99	T1–T2 0.88 T2–T3 1.00 T1–T3 1.00
ХСН ФК IV NYHA, абс. (%)	22 (16.8%)	19 (14.2%)	18 (16.8%)	0.81	T1–T2 0.61 T2–T3 0.59 T1–T3 1.00
ХСН ФК III/IV NYHA, абс. (%)	125 (95.4%)	126 (94.0%)	103 (96.3%)	0.76	T1–T2 0.79 T2–T3 0.56 T1–T3 1.00
Индекс массы тела, кг/м ²	23.7 (22.4; 24.9)	23.8 (22.0; 25.1)	23.5 (21.8; 25.0)	0.82	T1–T2 1.00 T2–T3 1.00 T1–T3 1.00
САД, мм рт. ст.	98 (91; 108)	100 (94; 110)	101 (94; 109)	0.57	T1–T2 1.00 T2–T3 1.00 T1–T3 1.00
ДАД, мм рт. ст.	62 (54; 69)	62.5 (57; 72)	63 (56; 68)	0.37	T1–T2 0.49 T2–T3 1.00 T1–T3 1.00
ЧСС, уд./мин	112 (105; 117)	109 (104; 115)	110 (105; 115)	0.18	T1–T2 0.21 T2–T3 1.00 T1–T3 0.71

Примечание. Количественные переменные представлены в виде медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей, качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ная точка зафиксирована у 62 (16.7%) пациентов (95% ДИ 11.6–21.8%). Нефатальный инфаркт миокарда в течение периода наблюдения развился у 6 (1.6%) пациентов (95% ДИ 0.0–6.7%), фатальный инфаркт миокарда – у 30 (8.1%) пациентов (95% ДИ 3.0–13.1%), инсульт – у 10 (2.7%) пациентов (95% ДИ 0.0–7.8). Все 100% возникших за период наблюдения инсультов были фатальными. Распределение пациентов в зависимости от конечных точек исследования представлено в табл. 1.

В зависимости от уровня вч-СРБ в первые сутки исходной госпитализации пациенты были разделены на три группы: первый тертиль (Т1) – вч-СРБ < 4.32 мг/л, второй тертиль (Т2) – уровень вч-СРБ 4.32–5.77 мг/л, третий тертиль (Т3) – вч-СРБ > 5.77 мг/л. Пациенты в подгруппах тертилей вч-СРБ были сопоставимы по основным исходным клиническим характеристикам, включая пол, возраст, величину индекса массы тела (табл. 2).

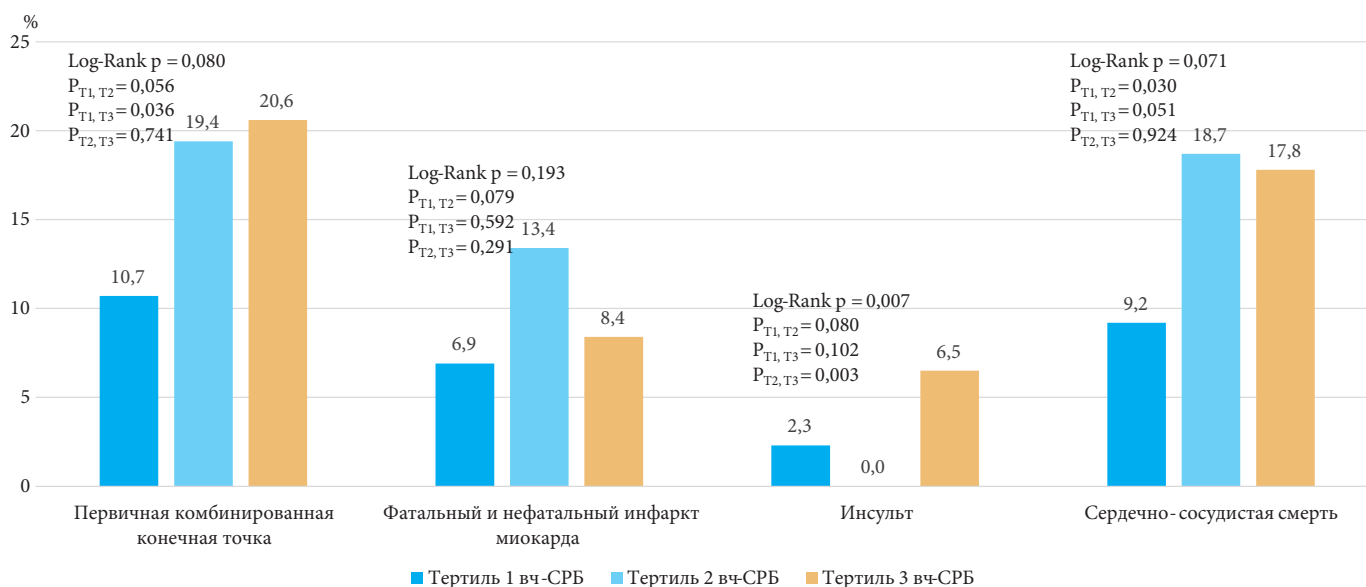


Рис. 1. Частота анализируемых конечных точек за период наблюдения (один год)

При оценке лабораторных показателей пациентов в зависимости от тертиля уровня вч-СРБ в крови обнаружен статистически значимо более высокий уровень креатинина в Т3 (105 (82.5; 130.8) мкмоль/л) в сравнении с Т2 (97.1 (70.6; 124) мкмоль/л; $p = 0.040$), других статистически значимых различий между группами не было. При сравнительном анализе структуры коморбидной патологии обнаружено единственное статистически значимое различие – в количестве пациентов, имеющих стабильную стенокардию II функционального класса: в подгруппе Т3 вч-СРБ число подобных больных составило 7 (6.5%) человек, тогда как в подгруппе Т2 они отсутствовали ($p = 0.003$).

В течение периода наблюдения в подгруппах Т1, Т2 и Т3 вч-СРБ первичная комбинированная конечная точка возникла у 14 (10.7%), 26 (19.4%) и 22 (20.6%) человек соответственно, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда – у 9 (6.9%), 18 (13.4%) и 9 (8.4%) человек соответственно, сердечно-сосудистая смерть – у 12 (9.2%), 25 (18.7%) и 19 (17.8%) пациентов соответственно (рис. 1). Инсульт являлся во всех случаях фатальным и в подгруппах Т1 и Т3 вч-СРБ возник у 3 (2.3%) и 7 (6.5%) пациентов соответственно, тогда как в подгруппе Т2 вч-СРБ за период наблюдения данное событие зарегистрировано не было.

По данным регрессионного анализа по Коксу после поправки на ковариаты было установлено, что увеличение на каждый тертиль вч-СРБ независимо ассоциировалось с повышением риска наступления первичной комбинированной конечной точки «сердечно-сосудистая смерть и/или нефатальный инфаркт, и/или нефатальный инсульт» (отношение шансов (ОШ) 1.50; 95% ДИ 1.02–1.92; $p = 0.037$) (табл. 2), а также вторичных конечных точек в виде фатального/нефатального инсульта (ОШ 3.06; 95% ДИ 1.17–7.97; $p = 0.022$) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1.49; 95% ДИ 1.06–2.09; $p = 0.020$). Аналогично наблюдалось прогрессивное увеличение риска наступления неблагоприятных событий для подгрупп Т2 и Т3 в сравнении с Т1 (табл. 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании на достаточно большой выборке пациентов (372 человека) с тщательно проведенным отбором для включения в исследование (исключены все возможные вторичные причины декомпенсации ХСН) было выявлено, что уровень вч-СРБ статистически значимо ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью, развитием ишемического инсульта и комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность/нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт). У пациентов с СНсФВ влияние уровня вч-СРБ на комбинированную конечную точку, включающую различные неблагоприятные события, ранее изучали всего в двух исследованиях: Y. Hirata и соавт. (2015), J. Matsubara и соавт. (2014) [7, 15], при этом их результаты противоречивы, а одно из наблюдений, описанное Y. Hirata и соавт., имеет существенное ограничение [7].

Так, Y. Hirata и соавт. [7] наблюдали 287 пациентов с ХСНсФВ (средний возраст – 72.1 ± 9.4 лет). В среднем период наблюдения составил 20 месяцев (от 1 до 50 месяцев), за этот период было зафиксировано 71 неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть/нефатальный инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия/нефатальный инсульт/госпитализация в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности/реваскуляризация миокарда). Определение прогностической ценности вч-СРБ не являлось целью данного исследования, однако среди других результатов авторы упоминают о том, что уровень вч-СРБ имел статистически значимую прогностическую ценность в отношении повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (простая регрессионная модель): ОШ 1.23; 95% ДИ 1.03–1.46; $p = 0.02$. Ограничением данного исследования является тот факт, что определение прогностической ценности вч-СРБ не являлось его целью, поэтому исследователи не использовали более весомых статистических методов обработки данных и не проводили поправки на наличие других факторов риска развития анализируемых неблагоприятных событий.

Таблица 3

Прогностическая значимость тертилей вч-СРБ в отношении изучаемых конечных точек в течение периода наблюдения (один год)

Тертиль вч-СРБ	Отношение шансов	95% ДИ	P
Сердечно-сосудистая смерть и/или нефатальный инфаркт и/или нефатальный инсульт			
<i>Нескорректированная модель</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	1.40	1.02–1.92	0.037
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	1.86	0.97–3.57	0.06
Тертиль 3	2.04	1.05–3.99	0.037
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	1.50	1.09–2.07	0.012
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	2.10	1.09–4.05	0.027
Тертиль 3	2.35	1.18–4.67	0.013
Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда			
<i>Нескорректированная модель</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	1.14	0.76–1.72	0.53
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	2.01	0.90–4.47	0.09
Тертиль 3	1.30	0.52–3.28	0.57
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	1.19	0.785–1.803	0.41
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	2.10	0.94–4.72	0.07
Тертиль 3	1.36	0.53–3.47	0.52
Фатальный и нефатальный инсульт			
<i>Нескорректированная модель</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	2.19	0.93–5.14	0.07
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	0.000	–	0.95
Тертиль 3	2.94	0.76–11.35	0.12
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	3.06	1.17–7.97	0.022
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	0.000	–	0.97
Тертиль 3	5.19	1.13–23.75	0.034
Сердечно-сосудистая смерть			
<i>Нескорректированная модель</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	1.38	0.99–1.92	0.055
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	2.11	1.06–4.19	0.034
Тертиль 3	2.04	0.99–4.21	0.053
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
На каждый тертиль увеличения вч-СРБ	1.49	1.06–2.09	0.020
Тертиль 1	Референс		
Тертиль 2	2.31	1.15–4.63	0.019
Тертиль 3	2.36	1.13–4.94	0.023

* Поправка производилась на возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, систолическое артериальное давление, уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, фракцию выброса левого желудочка, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, β-адреноблокаторов и тертили вч-СРБ.

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

J. Matsubara и соавт. [15] наблюдали 360 стабильных пациентов (средний возраст – 70.5 ± 9.9 лет) с ХСНсФВ в среднем в течение 30 месяцев (от 1 до 59 месяцев). Исходно медиана концентрации вч-СРБ составляла 0.80 мг/л (межквартильный диапазон – 0.40–1.75 мг/л). Для оценки прогноза авторы использовали комбинированную конечную точку, которая включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, нефатальный инсульт, госпитализацию в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, реваскуляризацию миокарда. За период наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события имели место у 106 пациентов. Авторы не обнаружили, что уровень вч-СРБ является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНсФВ (ОШ 0.99; 95% ДИ 0.95–1.02; $p=0.44$). Различия в результатах настоящего исследования и исследования J. Matsubara и соавт. [15] по всей вероятности обусловлены различиями в выборе комбинированной конечной точки.

Вч-СРБ – белок острой фазы, который опосредует и усиливает воспаление и может ускорять процессы ремоделирования сердца [14]. В настоящее время окончательно не установлено, является ли вч-СРБ маркером или медиатором прогрессирования СН. Одним из возможных объяснений взаимосвязи между повышенным риском развития неблагоприятных событий и повышенным уровнем вч-СРБ может служить участие последнего в процессах атерогенеза [6]. Подтверждением этого в известной степени является роль С-реактивного белка (СРБ) в экспрессии молекул адгезии и хемокинов, тропных к клеткам воспаления, на уровне эндотелиоцитов; активации последних через ядерный фактор κB и продукции на их уровне интерлейкина-8, что создает плацдарм собственно для атерогенеза; снижение при участии СРБ биодоступности оксида азота ввиду угнетения активности NO-синтазы, а также подавление ангиогенеза [6]. СРБ может повышать экспрессию рецепторов ангиотензина II первого типа и продукцию активных форм кислорода в гладких миоцитах сосудов и таким образом способствовать миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, которые, в свою очередь, принимают участие в формировании атеросклеротических бляшек, а сопутствующий окислительный стресс может вести к их нестабильности и, как результат, к атеросклеротическим сердечно-сосудистым событиям [6].

В заключение стоит отметить, что вч-СРБ является надежным прогностическим маркером для пациентов с СНсФВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» (МКБ-10: I50.0, I50.1, I50.9), 2020 г. ID: 156 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1.
2. Dunlay S.M. et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – V. 14. – No 10. – P. 591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.
3. Miranda-Silva D. et al. Mechanisms underlying the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: the tip of the iceberg // *Heart Fail. Rev.* – 2021. – V. 26. – No 3. – P. 453–478. DOI: 10.1007/s10741-020-10042-0.
4. Otsuka K. et al. Associations of sensitive cardiac troponin-I with left ventricular morphology, function and prognosis in end-stage renal disease patients with preserved ejection fraction // *Heart Vessels.* – 2018. – V. 33. – No 11. – P. 1334–1342. DOI: 10.1007/s00380-018-1192-7.
5. Lang R.M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – V. 28. – No 1. – P. 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
6. Fu Y. et al. C-reactive protein and cardiovascular disease: From animal studies to the clinic (Review) // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2020. – V. 28. – No 2. – P. 1211–1219. DOI: 10.3892/etm.2020.8840.
7. Hirata Y. et al. Reactive oxidative metabolites are associated with the severity of heart failure and predict future cardiovascular events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – V. 179. – No 8. – P. 305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.018.
8. Murphy S.P. et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – V. 24. – No 11. – P. 1324–1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.
9. Dick S.A. et al. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? // *Circ. Res.* – 2016. – V. 119. – No 1. – P. 159–176. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
10. Pudil R. et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure // *Acta Medica (Hradec Kralove).* – 2010. – V. 53. – No 4. – P. 225.
11. Yang C. et al. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome // *Clinics (Sao Paulo).* – 2021. – V. 76. – No 5. – P. 2690. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2690.
12. Kaptoge S. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* – 2010. – V. 375. – No 9. – P. 132–140. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
13. Лебедев Д.А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2-го типа // *РКЖ.* – 2020. – Т. 25. – № 10. – С. 70–78. [Lebedev D.A. et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes // *Russian Journal of Cardiology.* – 2020. – V. 25. – No 10. – P. 70–78. In Russian]. DOI: 10.1155/2020/6976153.
14. Xue C. et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in patients with chronic heart failure // *N. Z. Med. J.* – 2006. – V. 119. – No 17. – P. 1245: U2314.
15. Matsubara J. et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – V. 4. – No 10. – P. 4. DOI: 10.1161/JAHA.114.000928.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК РИСК РАННЕГО ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

З.Г. Татаринцева^{1,2*}, Е.Д. Космачева^{1,2}, О.В. Бабичева^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», г. Краснодар

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар

POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AS A RISK OF EARLY THROMBOEMBOLIC STROKE

Z.G. Tatarintseva^{1,2*}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, O.V. Babicheva^{1,2}

¹Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

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

Аннотация

Введение. Воспаление, повышенная симпатoadренальная активация и окислительный стресс повышают риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП), которая, по мнению ряда авторов, является независимым фактором риска неврологических осложнений. **Цель исследования** – изучение факторов риска тромбоэмболического инсульта после операции на сердце у пациентов с ПОФП. **Материалы и методы.** В исследование вошли 1503 взрослых пациентов, перенесших операцию на сердце в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара в период с 01.01.2022 по 01.01.2023 г. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) в анамнезе в исследование не включались. Все пациенты наблюдались на предмет послеоперационного инсульта и смертности в госпитальный период. Инсульт определялся на основании клинических данных, компьютерной томографии головного мозга и осмотра невролога. ФП диагностировали с помощью непрерывного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 72 часов после операции, затем ежедневно выполняли ЭКГ. ПОФП определяли как ФП продолжительностью не менее 30 с. Все больные, у которых развился ишемический инсульт, были разделены на две группы, в которых сравнивали клинические характеристики больных и особенности оперативного вмешательства: группа А – пациенты без ПОФП, группа Б – пациенты с ПОФП (тромбоэмболическим инсультом). **Результаты.** Из 1503 пациентов послеоперационный ишемический инсульт развился у 36 (2.4%) пациентов. Группу А составили 12 (33.3%) пациентов, группу Б – 24 (66.7%) пациента ($p=0.003$). Пациенты группы Б по сравнению с пациентами группы А имели более высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 3.1 ± 1.5 в сравнении с 1.7 ± 0.8 ($p=0.005$), большую продолжительность искусственного кровообращения – 102.46 ± 30.0 мин в сравнении с 98.25 ± 34.5 мин ($p=0.007$), у них чаще выполнялись сочетанные операции по протезированию клапана сердца вместе с аортокоронарным шунтированием – 41.6% в сравнении с 8.3% больных ($p=0.04$), а также больше длительность пребывания в отделении интенсивной терапии – 5.9 ± 1.9 сут в сравнении с 3.5 ± 0.8 сут ($p=0.001$). Достоверных различий по летальности получено не было: летальности в группе А не отмечено, в группе Б умерли 3 (12%) пациента ($p=0.2$). Не было выявлено различий по возрасту, полу, весу, наличию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе – инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, периферический атеросклероз. Инсультов в анамнезе у пациентов группы А отмечено не было, в группе Б инсульты были у 3 (12.5%) больных ($p=0.02$). Различий в факторах риска ССЗ между группами выявлено не было. **Заключение.** Наиболее частой причиной ишемического инсульта после кардиохирургических операций является ПОФП. Факторами развития возникновения тромбоэмболического инсульта у больных после операции на сердце являются следующие: ПОФП, более высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, большая продолжительность искусственного кровообращения во время операции, проведение сочетанных операций по протезированию клапана сердца совместно с аортокоронарным шунтированием. Возникновение ПОФП и тромбоэмболического инсульта по сравнению с ишемическим инсультом у пациентов без ПОФП больше увеличивает продолжительность госпитализации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, послеоперационная фибрилляция предсердий, кардиохирургические операции.

Abstract

Introduction. Inflammation, increased sympathoadrenal activation and oxidative stress enhance a risk of postoperative atrial fibrillation (POAF). **Purpose.** To determine risk factors of thromboembolic stroke in patients with POAF after heart surgery. **Materials and methods.** 1503 adult patients who had heart surgery at the Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1 in Krasnodar from January 2022 till January 2023 were enrolled in the study. Patients with a previous history of atrial fibrillation (AF) were excluded. All patients were monitored for postoperative stroke and in-hospital mortality. Stroke was diagnosed using findings of clinical examination, CT of the brain and neurologist's consultation. AF was diagnosed by findings of continuous electrocardiogram (ECG) for 72 hours after surgery, then ECG daily. POAF was registered, if AF lasted, at least, 30 seconds. All patients who developed ischemic stroke were divided into two groups: Group A – patients without POAF and Group B – patients with POAF (thromboembolic stroke). These groups were compared for clinical characteristics and features of surgical intervention. **Results.** Of 1503 patients, postoperative ischemic stroke developed in 36 patients (2.4%): Group A (without POAF) – 12 (33.3%) patients and Group B (POAF, thromboembolic stroke) – 24 (66.7%) patients ($p=0.003$). Patients in Group B compared to Group A had higher

CHA₂DS₂ – VASc score 3.1 ± 1.5 vs 1.7 ± 0.8 ($p=0.005$), longer duration of artificial circulation 102.46 ± 30.0 vs 98.25 ± 34.5 min ($p=0.007$); they were also operated more often for heart valve replacement combined with aortocoronary bypass grafting 41.6% vs 8.3% ($p=0.04$). Besides, if to compare with Group A, patients from Group B stayed longer in the hospital 16.9 ± 5.6 vs 13.3 ± 2.8 days ($p=0.04$) and in ICU 5.9 ± 1.9 versus 3.5 ± 0.8 days ($p=0.001$). Mortality rate was not significantly different between the groups: no death in Group A, and 3 deaths (12%) in Group B ($p=0.2$). No difference was registered by age, gender, weight, history of cardiovascular diseases (CVD) such as myocardial infarction, arterial hypertension, chronic heart failure, peripheral atherosclerosis. There was no history of stroke in Group A, while in Group B there were 3 cases (12.5%) ($p=0.02$). No difference in CVD risk factors was found between the groups. **Conclusion.** The most common cause of ischemic stroke after cardiac surgery is POAF. Risk factors for thromboembolic stroke in patients after cardiac surgery are: POAF, higher CHA₂DS₂ – VASc score, longer duration of artificial circulation during surgery, combined heart valve replacement with coronary artery bypass grafting. Development of POAF and thromboembolic stroke prolong the length of stay in the hospital more often than ischemic stroke without POAF.

Keywords: ischemic stroke, atrial fibrillation, postoperative atrial fibrillation, cardiac surgery.

Ссылка для цитирования: Татарицева З.Г., Космачева Е.Д., Бабичева О.В. Послеоперационная фибрилляция предсердий как риск раннего тромбоземболического инсульта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 4: 21–24.

Введение

Предполагается, что воспаление, повышенная симпатoadrenalная активация и окислительный стресс повышают риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) у пациентов из группы риска, приводя таким образом к застою крови и образованию тромбов в левом предсердии [1]. Возникающие в результате тромбоземболии нарушения мозгового кровообращения могут резко изменить течение послеоперационного периода и повлиять на жизнь пациентов. Несмотря на многочисленные исследования, связывающие ПОФП с пятикратным увеличением риска развития рецидивов фибрилляции предсердий (ФП), инсульта и общей смертности, а также большей продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии и госпитализации [2], в других исследованиях авторы делают предположение о том, что ПОФП является доброкачественным самоизлечивающимся заболеванием [3]. В то время как некоторые авторы сообщают, что ПОФП является независимым фактором риска неврологических осложнений после операции на сердце, другие исследования не выявили этой связи [4, 5].

Цель исследования – установление риска тромбоземболического инсульта у пациентов с ПОФП после операции на сердце.

Материалы и методы

В исследование были включены данные 1503 взрослых пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или операцию по замене любого сердечного клапана в кардиохирургическом отделении № 2 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Набор пациентов выполняли в период с 01.01.2022 по 01.01.2023 г. В исследование не вошли пациенты с ФП, о которой было известно до оперативного лечения.

В соответствии с протоколом исследования были проспективно собраны демографические переменные, а также данные о периоперационных факторах риска и исходах. Пациенты были разделены на две группы: группа А ($n=12$) – пациенты без ФП с развившимся в послеоперационном периоде ишемическим инсультом и группа Б ($n=24$) – пациенты с впервые диагностированной ФП и тромбоземболическим инсультом после операции. Для определения наличия ФП за пациентами наблюдали с помощью непрерывного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 72 ч после операции, а затем им выполняли ЭКГ-записи ежедневно или по мере необходимости в зависимости от симптомов пациента (появление жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку, дискомфорт в грудной клетке). ПОФП определяли как ФП продолжительностью не менее 30 с. Все пациенты наблюдались на предмет послеоперационного инсульта и смертности в госпитальный период. Инсульт определяли на

основании клинических признаков и симптомов, указывающих на инфаркт головного мозга, а также на основании данных компьютерной томографии головного мозга и осмотра невролога.

Послеоперационная антитромбоцитарная терапия была следующей: в течение 24 ч после аортокоронарного шунтирования возобновляли прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки в сочетании с клопидогрелом 75 мг при недавно перенесенном остром коронарном синдроме или коронарном стентировании и назначали профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) – эноксапарина 40 мг в сутки. Пациенты после протезирования (механический протез), а также пациенты с пароксизмальной ФП в анамнезе, тромбозом глубоких вен, тромбоземболией легочной артерии получали терапевтическую дозу эноксапарина 1 мг на 1 кг веса пациента два раза в сутки, которая обычно назначалась на следующий день после операции. После удаления послеоперационных дренажей пациентам с протезированными клапанами сердца к лечению добавлялся варфарин с титровкой дозы под контролем международного нормализованного отношения крови (при достижении целевых значений 2–3 НМГ отменяли). В случае если требовалась двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой совместно с антикоагулянтами, предпочтение отдавали клопидогрелу, а не ацетилсалициловой кислоте, поскольку тройная антитромбоцитарная терапия в настоящее время не рекомендуется и сопряжена с повышенным риском кровотечений.

В случае возникновения ПОФП пациентам без протезированных клапанов сердца НМГ назначали в терапевтических дозах более чем через 48 часов после операции на сердце и после удаления торакальных дренажей. За этой терапией следовала пероральная антикоагулянтная терапия перед выпиской из стационара (ривароксабаном в дозе, зависящей от клиренса креатинина, или апиксабаном в дозе, зависящей от веса, возраста и/или креатинина сыворотки крови).

Первичной конечной точкой данного анализа был ишемический инсульт во время пребывания в стационаре после операции на сердце.

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

Результаты

Из 1503 пациентов, включенных в это исследование, у 36 (2.4%) пациентов был диагностирован ишемический инсульт во время госпитализации. ПОФП в период го-

Таблица 1

Демографические, анамнестические характеристики пациентов из сравниваемых групп и особенности оперативного вмешательства

Показатель	Группа А (n = 12)	Группа Б (n = 24)	p
ПОФП, n (%)	0	24 (100)	0.003
Мужской пол, n (%)	9 (75)	17 (70.8)	0.79
Возраст, лет (M ± SD)	65.0 ± 8.2	64.7 ± 8.6	0.92
Индекс массы тела, кг/м ²	26.1 (24.0; 27.8)	25.8 (23.7; 27.7)	0.86
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.7 ± 0.8	3.1 ± 1.5	0.005
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний			
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (16.7)	4 (16.7)	1.0
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (83.3)	19 (79.2)	0.33
Хроническая сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA, n (%)	11 (91.7)	21 (87.5)	0.71
Инсульт, n (%)	0	3 (12.5)	0.02
Периферический атеросклероз, n (%)	3 (25)	10 (41.6)	0.63
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний			
Хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, n (%)	3 (25)	5 (20.8)	0.77
СКФ, мл/мин (M ± SD)	73.7 ± 17.8	76.8 ± 10.0	0.50
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (75)	17 (70.8)	0.79
Курение в настоящее время, n (%)	7 (58.3)	8 (33.3)	0.15
Сахарный диабет, n (%)	1 (8.3)	6 (25)	0.23
Особенности операции			
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	6 (50)	9 (37.5)	0.47
Протезирование клапана сердца, n (%)	5 (41.6)	5 (20.8)	0.18
Аортокоронарное шунтирование в сочетании с протезированием клапана, n (%)	1 (8.3)	10 (41.6)	0.04
Время искусственного кровообращения, мин	98.25 ± 34.5	102.46 ± 30.0	0.007

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия. ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

спитализации после операции на сердце выявлена у 24 (66.7%) больных среди всех больных с инсультом, а у 12 (33.3%) пациентов в течение всей госпитализации отмечался нормальный синусовый ритм, $p < 0.05$. Всего у 186 (12.4%) больных была выявлена впервые диагностированная ПОФП.

Исходные характеристики пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 1. У пациентов группы Б с тромбоэмболическим инсультом и ПОФП отмечены более высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, большая продолжительность искусственного кровообращения во время операции, они чаще переносили сочетанные операции по протезированию клапана сердца вместе с аортокоронарным шунтированием по сравнению с пациентами группы А с ишемическим инсультом без ПОФП. Достоверных различий по возрасту, полу, анамнестическим данным и индексу массы тела между пациентами с инсультом с ПОФП и без ПОФП выявлено не было.

Течение госпитального периода у пациентов из сравниваемых групп представлено в табл. 2.

У пациентов группы Б с тромбоэмболическим инсультом (с ПОФП) средняя длительность пребывания в отделении реанимации и/или интенсивной терапии составила пять дней, средняя продолжительность пребывания в стационаре – 15 дней, что достоверно превысило показатели в группе А ишемического инсульта (без ПОФП). Госпитальная летальность была сопоставима в обеих группах. Однако надо учитывать, что летальности в группе без ПОФП не было зафиксировано, а в когорте с ПОФП умерли три пациента, что оказалось статистически незначимым, по-видимому, из-за малой численности групп.

Таблица 2

Течение госпитального периода у пациентов из сравниваемых групп

Показатель	Группа А (n = 12)	Группа Б (n = 24)	p
Средняя продолжительность пребывания в отделении реанимации/палате интенсивной терапии, сут	3.5 ± 0.8	5.9 ± 1.9	0.001
Среднее время госпитализации, сут	13.3 ± 2.8	16.9 ± 5.6	0.04
Госпитальная летальность, n (%)	0	3 (12.5)	0.2

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Обсуждение

Пик заболеваемости ПОФП приходится на второй – четвертый день после операции. Это создает проблемы для точного выявления ФП, поскольку многие пациенты переводятся из отделения интенсивной терапии в обычные палаты отделений и в это время не находятся под круглосуточным ЭКГ-мониторингом. Это еще более осложняется транзиторным, хотя и часто рецидивирующим характером ПОФП.

Влияние ПОФП и ее последствий на течение послеоперационного периода и качество жизни пациентов неблагоприятно. Выявленные ассоциации ПОФП с повышенным риском инсульта и смертности подчеркивают важность выявления пациентов с высоким риском развития аритмии и своевременной, целенаправленной профилактики. Текущие усилия по профилактике ПОФП направлены на разработку точных моделей прогнозирования, основанных на факторах риска. Одним из наиболее часто упоминаемых в литературе факторов риска является возраст [6]. В последних практических рекомендациях Общества

кардиоваскулярных анестезиологов / Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов возраст определяется как значительный фактор риска ПОФП после операции на сердце и предлагается дополнительная профилактика ПОФП у пациентов старше 75 лет [7]. Интересно, что К.К.Р. Wang и соавт. не подтверждают связь между возрастом и повышенным риском ПОФП [8]. Это можно объяснить относительной молодостью пациентов, участвовавших в исследовании (средний возраст – 59,3 года), и общим состоянием здоровья населения Сингапура, граждане которого имеют один из самых высоких показателей продолжительности жизни в мире.

Во время как К.К.Р. Wang и соавт. не различали исходы тромбоэмболического инсульта в своем исследовании, своевременная антикоагулянтная терапия у пациентов с ПОФП должна быть сбалансирована с возможными рисками развития кровотечения [8]. Стратегии антикоагуляции, предложенные для предотвращения тромбоэмболических явлений и инсульта, на самом деле являются палкой о двух концах, поскольку они могут привести к геморрагическим осложнениям, включая инсульт.

В предшествующих исследованиях были зарегистрированы рецидивы ФП в 16,8% в течение двух лет наблюдения за пациентами после кардиохирургических вмешательств в Медицинском центре Асан (Сеул, Корея) [9]. Однако фактическая частота рецидивов ФП может быть выше, учитывая частоту субклинической формы ФП.

ПОФП, по некоторым представлениям, является доброкачественной, спровоцированной прямой травмой миокарда и/или электролитными, метаболическими изменениями в организме в периоперационном периоде, имеет менее тяжелые последствия, чем другие формы ФП. Однако наши данные демонстрируют, что это восприятие может быть ошибочным.

Также возможно, что медицинские работники по-прежнему обеспокоены риском развития кровотечения в послеоперационном периоде при назначении антикоагулянтов, что может объяснить низкую распространенность назначения антикоагулянтов у пациентов с ПОФП. Наблюдательный характер проведенного исследования не позволяет делать какие-либо выводы относительно пользы антикоагулянтной терапии у пациентов с ПОФП. Однако с учетом тяжелых последствий тромбоэмболического риска при ПОФП результаты нашего исследования подтверждают необходимость назначения антикоагулянтной терапии у этих пациентов при отсутствии чрезмерного риска кровотечения, что согласуется с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [10]. Сложность принятия решений относительно выбора пациентов, которым будет назначена антикоагулянтная терапия при ПОФП, а также сроки и продолжительность ее проведения обуславливают необходимость дальнейших рандомизированных исследований.

Кроме того, интересным открытием в этом исследовании стал тот факт, что большая длительность искусственного кровообращения является независимым предиктором послеоперационного тромбоэмболического инсульта. Продолжительность кардиохирургического вмешательства часто коррелирует со сложностью процедуры, которая, в свою очередь, может предрасполагать пациентов к хорошо известным механизмам инсульта, связанным с кардиохирургией, таким как эмболия или гипоперфузия.

Заключение

Наиболее частой причиной ишемического инсульта после кардиохирургических операций является ПОФП. Факторами риска возникновения тромбоэмболического инсульта у больных

после операции на сердце являются: ПОФП, более высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, большая продолжительность искусственного кровообращения во время операции, проведение сочетанных операций по протезированию клапана сердца совместно с аортокоронарным шунтированием. Возникновение ПОФП и тромбоэмболического инсульта увеличивает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре в целом по сравнению с развитием ишемического инсульта без ПОФП.

Для снижения риска инсульта необходимо тщательно выявлять ПОФП, а также определять оптимальные стратегии профилактики/лечения этого осложнения у кардиохирургических пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Wu N. et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – V. 169. – P. 62–72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078.
2. Horwich P. et al. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery // *J. Card. Surg.* – 2013. – V. 28. – P. 8–13. DOI: 10.1111/jocs.12033.
3. Soucier R.J. et al. Predictors of conversion of atrial fibrillation after cardiac operation in the absence of class I or III antiarrhythmic medications // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – V. 72. – P. 694–697. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)02817-x.
4. Benedetto U. et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke after isolated coronary artery bypass graft surgery // *Circulation.* – 2020. – V. 142. – P. 1320–1329. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046940.
5. Gialdini G. et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke // *JAMA.* – 2014. – V. 312. – P. 616–622. DOI: 10.1001/jama.2014.9143.
6. Dobrev D. et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – V. 16. – P. 417–436. DOI: 10.1038/s41569-019-0166-5.
7. Muehlschlegel J.D. et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists / European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery // *Anesth. Analg.* – 2019. – V. 128. – P. 33–42. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003865.
8. Wang K.K.P. et al. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery is a significant risk factor for longterm stroke: an 8-year prospective cohort study // *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* – 2021. – V. 35. – No 12. – P. 3559–3564. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.07.003.
9. Hyun J. et al. Natural course of new-onset postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2021. – V. 10 (7). – P. e018548. DOI: 10.1161/JAHA.120.018548.
10. Van Gelder I.C. et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart. J.* – 2024. – V. 45.– No 36. – P. 3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ – ПРЕДИКТОРЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

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

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

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

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

INTRAOPERATIVE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN NON-CARDIAC SURGERY – PREDICTORS AND CONSEQUENCES

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

¹ Clinical Hospital with Outpatient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

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

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

*E-mail: murashkos@mail.ru

Аннотация

Интраоперационные (и/о) сердечно-сосудистые осложнения (ССО) значимы не только как серьезные кардиальные события операционного периода, но и как факторы, оказывающие влияние на течение последующего послеоперационного периода. В результате когортного ретроспективного исследования предоперационных показателей 2937 пациентов выделено семь показателей, ассоциированных с риском развития и/о ССО, предложен индекс риска и/о ССО, продемонстрировано увеличение риска послеоперационных любых ССО в 3.792 раза (95%-ный доверительный интервал 2.950–4.874), длительности стационарного лечения – на 5.661 дней ($p < 0.001$) среди пациентов с и/о ССО по сравнению с группой пациентов без и/о ССО. Предоперационная стратификация, учет любых и/о отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы и своевременные лечебно-профилактические мероприятия могут повлиять на улучшение показателей периоперационной смертности и заболеваемости.

Ключевые слова: интраоперационные сердечно-сосудистые осложнения, некардиальная хирургия.

Abstract

Intraoperative cardiovascular complications (i/o CVC) are important events not only as serious cardiac disorders during surgery, but they are also important events that influence the course of subsequent postoperative period. The authors have retrospectively analyzed preoperative parameters in the cohort of 2 937 patients. Seven indicators associated with i/o CVC risk were identified; index of i/o CVC risk was also calculated. In patients with i/o CVC, risk of any postoperative CVC increases by 3 792 times (95% CI: 2.950–4.874); length of hospital stay – by 5.661 days ($p < 0.001$) compared to patients without i/o CVC. Preoperative stratification, consideration of any intraoperative impairments in the cardiovascular system and timely therapeutic and preventive measures can improve perioperative mortality and morbidity.

Key words: intraoperative cardiovascular complications, prediction, non-cardiac surgery.

Ссылка для цитирования: Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Интраоперационные сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии – предикторы и последствия. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 25–30.

Введение

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются одной из основных причин периоперационной смертности и заболеваемости.

По данным проспективного когортного исследования VISION (Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluationN Investigators), среди периоперационно зарегистрированных смертей показатель интраоперационной (и/о) смертности за последние десятилетия значительно снизился и составил 0.7% [1]. Однако многие авторы свидетельствуют о связи вариабельности гемодинамических показателей во время операции с риском развития послеоперационных (п/о) осложнений.

Наиболее тщательно регистрируемым и хорошо изученным и/о показателем является артериальное давление (АД). Единого подхода к оптимальным критериям учета АД среди

исследователей нет (абсолютные, относительные отклонения АД, среднее АД, длительность эпизодов гипотензии и т.д.). Метаанализ 29 исследований, проведенных с 1990 по 2018 г. с включением 130 862 пациентов, выявил достоверное увеличение риска заболеваемости в 2.08 раза (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1.56–2.77), смертности – в 1.94 раза (95% ДИ 1.32–2.84), острого повреждения почек – в 2.69 раза (95% ДИ 1.31–5.55) среди пациентов с и/о гипотензией [2]. На основании выявленной связи между и/о гипотензией и риском развития летальных исходов, повреждения миокарда, повреждения почек в п/о периоде в некардиальной хирургии, а также риском развития инсульта и делирия в кардиохирургии внесены рекомендации по поддержанию среднего уровня АД и/о 60–70 мм рт. ст. Наряду с рекомендациями по поддержанию целевого уровня и/о АД, обсуждается проблема возможного неблагоприятного воздействия на сердечно-

сосудистую систему дополнительной инфузии жидкости, введения вазопрессорных препаратов [3].

Частота серьезных неблагоприятных послеоперационных сердечно-сосудистых событий (Major Acute Coronary Events, major adverse cardiac events, major adverse cardiovascular events – MACE) в их первичной интерпретации – госпитальная сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт – в последние десятилетия снизилась до 0.5–1.4% [4, 5]. Предложено учитывать не только MACE, но любые п/о ССО (Any Cardio-Vascular Events – AnyCVE) [6]. Учет наряду с MACE таких показателей, как изменения ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ); развитие острой или декомпенсации хронической сердечной недостаточности (СН); любые аритмии – эпизоды выраженной брадикардии или тахикардии, пароксизмы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии, частой желудочковой экстрасистолы третьего класса и выше по Лауну, впервые зарегистрированные нарушения проводимости или прогрессирование ранее имеющихся; развитие эпизодов гипотонии или гипертензии; кровотечения; тромбоэмболические осложнения (ТЭО); развитие делирия, демонстрирует, что AnyCVE составляют 2/3 от числа любых хирургических осложнений II–V степени по классификации Clavien – Dindo [6].

С учетом мировых тенденций в некардиальной хирургии – роста количества оперативных вмешательств, увеличения доли пожилых пациентов, подвергающихся хирургическому лечению, снижения частоты серьезных периоперационных осложнений, учет и стратификация риска любых и/о ССО позволили бы предупреждать риск развития п/о ССО и в целом периоперационную смертность и заболеваемость.

Цель исследования – выделить предоперационные показатели, ассоциированные с риском развития и/о ССО, и оценить влияние и/о ССО на течение послеоперационного периода.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное наблюдательное одноцентровое исследование базы данных 3063 стационарных историй болезни пациентов, прошедших некардиальное оперативное лечение в 2018 и 2020 гг. Критериями исключения являлись оперативные вмешательства офтальмологического профиля из-за короткого периода стационарного наблюдения и эндокринологического профиля в связи с малочисленным количеством операций.

Определена частота и структура любых и/о ССО. По аналогии с ранее предложенной классификацией AnyCVE [6] любые отклонения от нормальных показателей сердечно-сосудистой деятельности в и/о периоде мы рассматривали как и/о ССО.

С целью выявления значимых предоперационных факторов, ассоциированных с риском развития и/о ССО, проведена сравнительная оценка двух групп пациентов с развитием и/о ССО и без и/о ССО по ряду параметров, характеризующих предоперационное состояние пациента, оперативное вмешательство и анестезиологическое пособие.

Среди предоперационных показателей пациента анализировали:

- половозрастные параметры пациентов (возраст, вес, рост, индекс массы тела, пол);
- сопутствующие заболевания – хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) и другие сопутствующие заболевания органов и систем;
- постоянно принимаемую кардиальную терапию;

- физикальные данные пациентов, отражающие деятельность сердечно-сосудистой системы;
- уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС);
- лабораторные данные перед оперативным вмешательством: общий клинический анализ крови, активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), Д-димер, глюкоза, холестерин, калий, натрий, железо, мочевины, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий белок, аспарагиновая трансаминаза (АСТ), аланиновая трансаминаза (АЛТ), С-реактивный белок (СРБ), микроскопия мочи – белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты в поле зрения;
- данные инструментальных исследований перед оперативным вмешательством: ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), цветное дуплексное сканирование сосудов, функция внешнего дыхания, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (Р), мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, колонофиброскопия.

Среди параметров, отражающих характер оперативного вмешательства, учитывали: наличие операций в анамнезе, срочность данного оперативного вмешательства, профиль операции по области вмешательства (абдоминальная, гинекология, урология, травматология-ортопедия, нейрохирургия, колопроктология, эндоскопия, кожа и подкожная клетчатка, венозные сосуды), вид анестезиологического пособия (тотальная внутривенная анестезия (ТВА), местная инфильтративная, региональная, комбинированная анестезия (КОА), сочетанная).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

С помощью логистического регрессионного анализа определена предсказательная ценность выявленных предоперационных переменных в стратификации риска и/о ССО. Точность разработанной прогностической модели оценивали с помощью ROC-анализа, качество модели определяли по интервалу AUC. На основании разработанной прогностической модели для клинического использования предложен индекс стратификации риска и/о ССО.

Проведено сравнение прогностической ценности разработанной нами модели с рекомендованными и используемыми на сегодняшний день прогностическими шкалами и индексами для стратификации риска ССО – пересмо-

тренный индекс сердечного риска (Revised Cardiac Risk Index – rRCRI), универсальная шкала для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) перед несердечными и сердечными операциями (National Surgical Quality Improvement Program NSQIP MICA или Gupta MICA), оценка общего ССР согласно Европейским клиническим рекомендациям ESC 2022 г. (далее – ESC 2022), оценка физиологической и операционной тяжести для подсчета смертности и заболеваемости (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity – POSSUM), шкала риска исхода в хирургии (Surgical Outcome Risk Tool – SORT), шкала индивидуальной оценки риска венозных ТЭО Caprini, шкала риска кровотечения у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по поводу риска ТЭО (Venous ThromboEmbolic Disease and Bleeding – VTE-bleed), индекс риска кровотечения, независимо связанного со смертностью после некардиальных операций (Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery – BIMS).

Проведен анализ влияния и/о ССО на течение послеоперационного периода – развитие п/о AnyCVE и длительности стационарного лечения. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты

И/о ССО развились у 103 (3.6%) пациентов. В нашем исследовании не зарегистрировано ни одного случая развития и/о смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта, ТЭО. Наиболее часто среди и/о ССО регистрировали эпизоды гипотонии/гипертонии – 59 (2.0%) пациентов, и/о кровотечения – 34 (1.2%) пациента, нарушения ритма и проводимости – 22 (0.8%) пациента, отек легких как проявление СН развился у 6 (0.2%) пациентов, изменения ST-T на ЭКГ зарегистрированы у 6 (0.2%) пациентов. Одновременно отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы по нескольким параметрам и/о были зарегистрированы у 18 (17.5%) пациентов.

В результате проведения сравнительной оценки групп пациентов с развитием и/о ССО и без и/о ССО статистически значимые различия выявлены по предоперационным показателям, характеризующим состояние пациентов и оперативное вмешательство (табл. 1).

Был проведен логистический анализ предоперационных показателей, достоверно различавшихся в группах пациентов, для определения их предсказательной ценности в отношении вероятности развития и/о ССО. В табл. 2 представлены показатели с С-статистикой выше 0.6.

Прогностическая модель, учитывающая многофакторную зависимость (возраст, наличие ХНИЗ, длительность операции, уровень аЧТВ, натрия сыворотки крови, патологические отклонения по данным ЭХО-КГ, рентгенологического исследования органов грудной клетки) вероятности развития и/о ССО, характеризовалась С-статистикой 0.780 (95% ДИ 0.687–0.873; $p < 0.001$), чувствительность и специфичность модели – 55.9 и 91.4% соответственно (рис. 1).

Сравнение качества разработанной нами модели стратификации риска и/о ССО со шкалами и индексами, используемыми в клинической практике для стратификации риска ССО, периоперационной заболеваемости и смертности, приведено в табл. 3.

В группе пациентов с и/о ССО риск развития п/о AnyCVE был в 3.792 раза выше (95% ДИ: 2.950–4.874) по сравнению с группой без и/о ССО (рис. 2), длительность стационарного лечения увеличивалась на 5.661 дней (стандартная ошибка – 0.664) (рис. 3), различия были статистически значимы ($p < 0.001$).

Обсуждение

В структуре периоперационных осложнений и/о ССО чаще всего обсуждаются в рамках и/о смертности, в частности и/о остановки сердечной деятельности. Расширение спектра и/о ССО до нефатальных нарушений ритма сердца, ИМ, повреждений миокарда увеличивает частоту и/о ССО с 0.5 до 24.3% [7]. Действующие рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов, подвергающихся некардиальным хирургическим вмешательствам, нацелены на предотвращение периоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости, включающей периоперационный ИМ, повреждение миокарда, ишемический инсульт, тромбоз стента, тромбозомболию легочной артерии, острую СН, гемодинамически значимые аритмии, кровотечения [8]. Этим же целям отвечает ранее предложенная нами классификация любых сердечно-сосудистых периоперационных осложнений AnyCVE [6], согласно которой частота и/о ССО в нашем исследовании составила 3,6%. В нашем исследовании отсутствовали случаи и/о смертей и ИМ, что является ограничением данного исследования. Среди пациентов с и/о ССО преобладали случаи отклонения уровня АД (57%), кровотечения (33%), нарушения ритма и проводимости (21%). Другие исследователи также указывают на ведущее значение отклонений в и/о мониторинге данных показателей, но рассматривают их не как и/о ССО, а как факторы, ассоциированные с периоперационными осложнениями [3, 9].

При стратификации риска и/о осложнений в литературе выделяют такие предикторы, как возраст старше 65–85 лет, заболевания сердечно-сосудистой системы, длительность операции более трех часов [7, 8], что коррелирует с нашими результатами. Кроме того, мы выявили прогностическую значимость уровня аЧТВ, натрия крови и патологических изменений ЭХО-КГ и R в вероятности развития и/о ССО. Систематический обзор 46 исследований указывает на экономическую необоснованность предоперационных лабораторных исследований в 60–70% случаев, при этом определяет целесообразность проведения предоперационного обследования параметров, характеризующих функцию почек, показателей коагуляции у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, а также при кровотечении в анамнезе, коагулопатиях, ЭХО-КГ пациентам с патологией клапанов, при наличии любых кардиальных симптомов или признаков СН, R у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями для стратификации кардиального риска в некардиальной хирургии [10].

Качество предложенной нами модели (AUC 0.780) превосходило модели с использованием рекомендованных и используемых в настоящее время универсальных прогностических шкал и индексов, что коррелирует с результатами ранее проведенного исследования по стратификации риска п/о AnyCVE, продемонстрировавшего необходимость усовершенствования и создания новых прогностических инструментов [11].

Мониторинг и/о показателей, влияние тяжести оперативного вмешательства, вида анестезии на периоперационную

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	Есть и/о ССО, n = 103	Нет и/о ССО, n = 2834	P
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	65.00 (58.50–74.00)	59.00 (45.00–68.00)	< 0.001
Рост, см, Me (Q1–Q3)	167.00 (162.00–174.50)	170.00 (164.00–177.00)	0.003
ХНИЗ (n, %) ■ есть ■ нет	81 (78.6) 22 (21.4)	1405 (49.6) 1429 (50.4)	< 0.001
ССЗ (n, %) ■ есть ■ нет	80 (77.7) 23 (22.3)	1238 (43.7) 1596 (56.3)	< 0.001
СД (n, %) ■ есть ■ нет	21 (20.4) 82 (79.6)	318 (11.2) 2516 (88.8)	0.004
Онкология (n, %) ■ есть ■ нет	18 (17.5) 85 (82.5)	218 (7.7) 2616 (92.3)	< 0.001
Неврология (n, %) ■ есть ■ нет	23 (22.3) 80 (77.7)	271 (9.6) 2563 (90.4)	< 0.001
Психиатрия (n, %) ■ есть ■ нет	10 (9.7) 93 (90.3)	74 (2.6) 2760 (97.4)	< 0.001
Количество ХНИЗ, n, Me (Q1–Q3)	1 (1–2)	0 (0–1)	< 0.001
Сопутствующие заболевания, n, Me (Q1–Q3)	3 (2–3)	2 (0–3)	< 0.001
САД, мм рт. ст., Me (Q1–Q3)	130.00 (120.00–140.00)	120.00 (115.00–135.00)	0.048
ЧСС, ударов в минуту, Me (Q1–Q3)	70.00 (67.00–76.00)	68 (67.00–74.00)	0.034
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	7.40 (5.86–11.40)	6.80 (5.50–8.80)	0.023
П/я, %, Me (Q1–Q3)	2.00 (1.00–4.19)	1.00 (1.00–2.00)	0.003
СОЭ, мм/ч, Me (Q1–Q3)	12.00 (8.00–20.00)	10.00 (5.00–18.00)	0.007
aЧТВ, с, Me (Q1–Q3)	29.35 (27.02–31.00)	30.30 (28.60–32.30)	< 0.001
Фибриноген, г/л, Me (Q1–Q3)	3.70 (2.96–4.36)	3.30 (2.83–3.94)	0.028
Д-димер, мкг/мл, Me (Q1–Q3)	0.83 (0.48–3.34)	0.33 (0.27–0.71)	0.034
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	5.88 (5.47–6.40)	5.53 (5.10–6.10)	< 0.001
Холестерин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	4.80 (3.81–6.20)	5.29 (4.50–6.23)	0.083
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	140.20 (139.10–142.90)	141.80 (139.70–144.30)	0.014
Лейкоциты в анализе мочи, в поле зрения, Me (Q1–Q3)	5.00 (5.00–20.00)	5.00 (5.00–5.00)	0.040
ЭХО-КГ (n, %) ■ есть патология ■ нет патологии	17 (85.0) 3 (15.0)	116 (48.3) 124 (51.7)	0.002
ЦДС (n, %) ■ есть патология ■ нет патологии	30 (90.9) 3 (9.1)	350 (71.9) 137 (28.1)	0.017
R (n, %) ■ есть патология ■ нет патологии	47 (90.4) 5 (9.6)	430 (65.6) 225 (34.4)	< 0.001
Операции в анамнезе (n, %) ■ есть ■ нет	59 (57.3) 44 (42.7)	1210 (42.7) 1624 (57.3)	0.003
Длительность операции (n, ч)	2.00 (1.00–3.00)	1.00 (1.00–2.00)	< 0.001
Область операции (n, %)			
Травматология-ортопедия ■ да ■ нет	32 (31.1) 71 (68.9)	463 (16.3) 2371 (83.7)	< 0.001
Нейрохирургия ■ да ■ нет	7 (6.8) 96 (93.2)	422 (14.9) 2412 (85.1)	0.022
Вид анестезии (n, %)			
ТВА ■ да ■ нет	16 (15.5) 87 (84.5)	948 (33.5) 1886 (66.5)	< 0.001
Местная ■ да ■ нет	3 (2.9) 100 (97.1)	260 (9.2) 2574 (90.8)	0.029
Регионарная ■ да ■ нет	30 (29.1) 73 (70.9)	484 (17.1) 2350 (82.9)	0.002
Сочетанная ■ да ■ нет	13 (12.6) 90 (87.4)	81 (2.9) 2753 (97.1)	< 0.001

Примечание. aЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТВА – тотальная внутривенная анестезия, ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭХО-КГ – эхокардиография, R – рентгенография органов грудной клетки.

Таблица 2

Прогностическая значимость предоперационных предикторов в стратификации риска и/о ССО

Показатель	AUC	0.95% ДИ	Точка отсечения	Чувствительность и специфичность	P	ОШ	0.95% ДИ
Возраст, лет	0.663	0.603–0.722	62	71.7 и 56.6%	< 0.001	1.045	1.02–1.061
ХНИЗ, n	0.665	0.60–0.723	1.00	78.6 и 50.4%	< 0.001	1.850	1.52–2.246
аЧТВ, с, Ме (Q1–Q3)	0.621	0.56–0.683	28.20	41.4 и 80.1%	< 0.001	0.900	0.84–0.959
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	0.609	0.53–0.687	141.6	68.9 и 53.6%	0.014	0.933	0.88–0.989
ЭХО-КГ (патология есть, нет)	0.683	0.55–0.817	0.128	85.0 и 51.7%	0.002	5.411	1.62–18.02
R (патология есть, нет)	0.624	0.54–0.708	0.099	90.4 и 34.4%	< 0.001	4.532	1.82–11.24
Длительность операции, ч	0.671	0.612–0.730	3.00	41.4 и 87.8%	< 0.001	1.54	1.35–1.75

Примечания: аЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания, ЭХО-КГ – эхокардиография, R – рентгенография органов грудной клетки

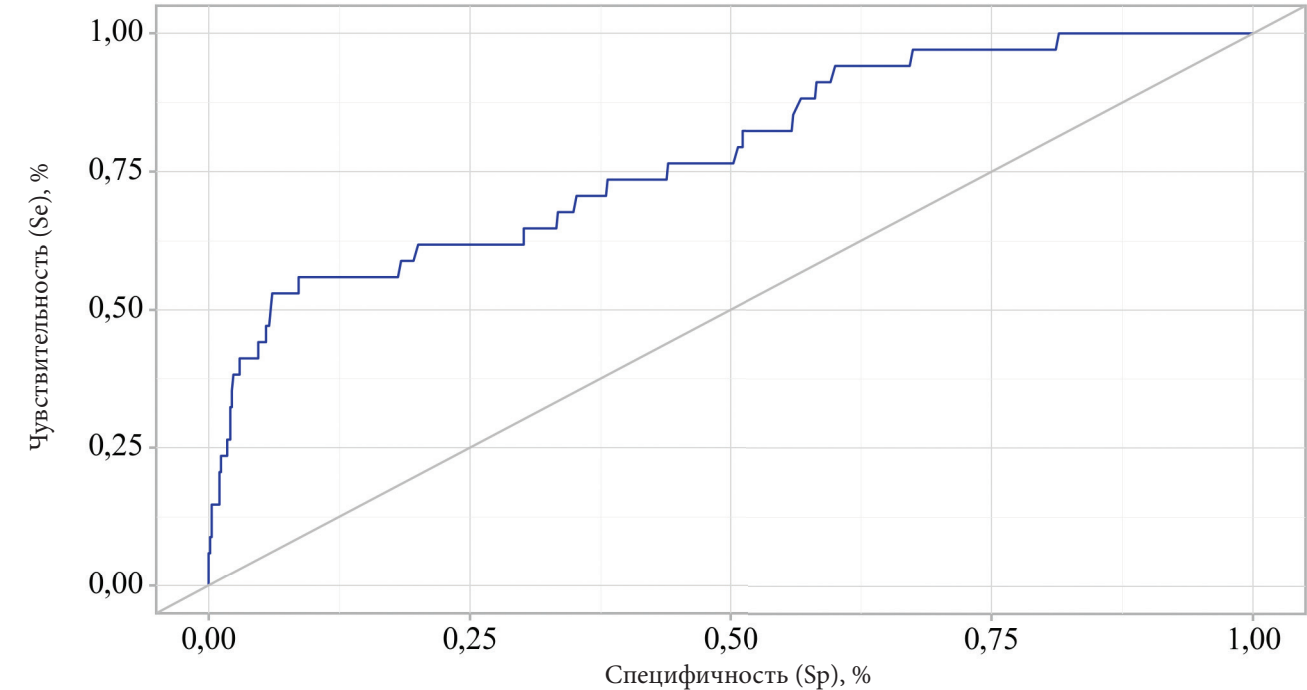
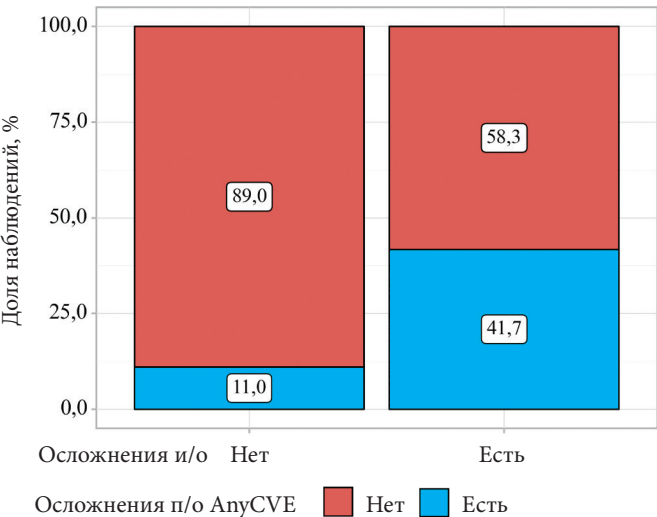
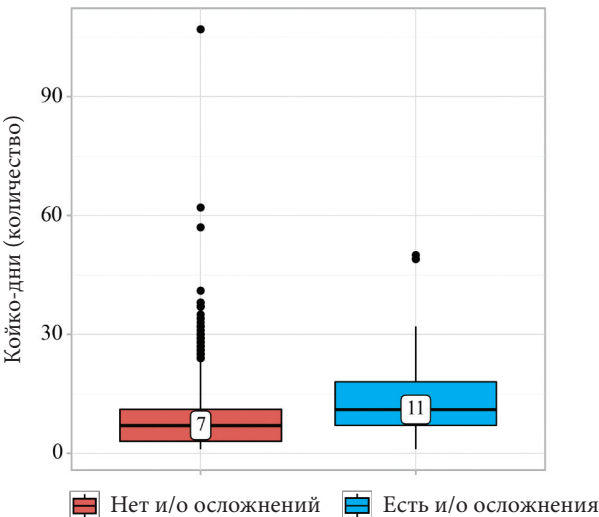


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности и/о ССО от значения логистической функции предоперационных предикторов



Примечание. и/о – интраоперационные осложнения; п/о – послеоперационные осложнения.
Рис. 2. Анализ п/о AnyCVE в зависимости от и/о ССО



Примечание. и/о – интраоперационные осложнения; п/о – послеоперационные осложнения.
Рис. 3. Анализ длительности стационарного лечения в зависимости от и/о ССО

Сравнение прогностической ценности шкал и индексов

Шкала/Индекс	AUC (95% ДИ)	Чувствительность и специфичность, %	P
Индекс риска и/о ССО	0.780 (0.687–0.873)	55.9 и 91.4	< 0.001
rRSRI	0.602 (0.544–0.661)	32.0 и 88.0	< 0.001
NSQIP MICA	0.650 (0.592–0.709)	80.6 и 48.1	< 0.001
ESC 2022	0.713 (0.656–0.770)	86.4 и 47.1	< 0.001
Caprini	0.693 (0.635–0.751)	56.3 и 74.4	< 0.001
VTE-Bleed	0.660 (0.602–0.718)	80.6 и 42.9	< 0.001
BIMS	0.643 (0.585–0.702)	45.6 и 82.2	< 0.001
POSSUM	0.734 (0.678–0.790)	74.8 и 62.5	< 0.001
SORT	0.634 (0.575–0.692)	82.5 и 36.4	< 0.001

Примечание. ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

заболеваемость и смертность изучаются многими авторами [9, 12]. Нами получены данные о влиянии и/о ССО на достоверное увеличение риска развития п/о ССО и длительности стационарного лечения, что соответствует тенденциям, описываемым другими исследователями. Различные подходы к отбору и/о показателей ССО не позволяют провести корректное сопоставление результатов разных исследований по влиянию и/о ССО на п/о ССО, что является ограничением исследования.

Заключение

Любые ССО имеют клиническое и экономическое значение и должны являться предметом для раннего выявления и профилактики. И/о ССО потенциально предотвратимы, использование индекса риска и/о ССО позволит своевременно их стратифицировать. Тщательный контроль состояния пациентов группы риска и проведение соответствующих профилактических мероприятий позволит снизить уровень периоперационных заболеваемости и смертности.

Литература

- Spence J. et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery // CMAJ. – 2019. – V. 191. – No 30. – C. E830–E837. DOI: 10.1503/cmaj.190221.
- Wijnberge M. et al. Association of intraoperative hypotension with postoperative morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis // BJS open. – 2021. – V. 5. – No 1. – C. zraa018. DOI:10.1093/bjsopen/zraa018.
- D'Amico F. et al. Intraoperative hypotension and postoperative outcomes: a meta-analysis of randomised trials // Br. J. Anaesthes. – 2023. DOI: 10.1016/j.bja.2023.08.026.
- Smilowitz N.R. et al. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review // Jama. – 2020. – V. 324. – No 3. – C. 279–290. DOI: 10.1001/jama.2020.7840.
- Peterson B.R. et al. Reevaluating the cardiac risk of noncardiac surgery using the national surgical quality improvement program // Am. J. Med. – 2021. – V. 134. – No 12. – C. 1499–1505. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.016.
- Мурашко С.С. и др. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 3748. [Murashko S.S. et al. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight? // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2024. – V. 23(1) – P. 3748. In Russian]. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3748.
- Abdulmelik A. et al. Magnitude and associated factors of intraoperative cardiac complications among geriatric patients who undergo non-cardiac surgery at public hospitals in the southern region of Ethiopia: a multi-center cross-sectional study in 2022/2023 // Frontiers in Medicine. – 2024. – V. 11. – P. 1325358. DOI: 10.3389/fmed.2024.1325358.
- Halvorsen S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) // Eur. Heart J. – 2022. – V. 43. – No 39. – C. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
- Cai J. et al. Association of intraoperative hypotension and severe postoperative complications during non-cardiac surgery in adult patients: a systematic review and meta-analysis // Heliyon. – 2023. – V. 9. – No 5. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15997.
- Admass B.A. et al. Preoperative investigations for elective surgical patients in a resource limited setting: systematic review // Annals of Medicine and Surgery. – 2022. – V. 82. – P. 104777. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104777.
- Мурашко С.С. и др. Стратификация риска хирургических и сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии: прогностическая значимость рекомендуемых шкал // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 7. – С. 4016. [Murashko S.S. et al. Risk stratification of surgical and cardiovascular complications in non-cardiac surgery: prognostic value of recommended scales // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2024. – V. 23. – No 7. – P. 4016. In Russian]. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4016.
- Yeh H.W. et al. Risk of cardiovascular disease due to general anesthesia and neuraxial anesthesia in lower-limb fracture patients: a retrospective population-based cohort study // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – V. 17. – No 1. – P. 33. DOI: 10.3390/ijerph17010033.

МНОГООЗЛОВОЙ ЗОБ И РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Г.А. Баранов^{1*}, Ю.К. Александров²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

NODULAR GOITER AND THYROID CANCER: EVALUATION OF DIAGNOSTIC TACTICS OPTIONS

G.A. Baranov^{1*}, Yu.K. Aleksandrov²

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

*E-mail: bga.prof@yandex.ru

Аннотация

На основании ретроспективного анализа 7043 операций на щитовидной железе установлено, что внедрение современных диагностических методов вызвало увеличение числа операций как по поводу многоузлового зоба, так и рака щитовидной железы. В структуре оперированной патологии имеется выраженный тренд на увеличение случаев дифференцированного рака щитовидной железы. При многоузловом зобе предпочтение отдается радикальному лечению, при раке щитовидной железы спектр операций шире, он определяется стадийностью процесса и возрастом пациентов.

Ключевые слова: многоузловой зоб, рак щитовидной железы, ультразвуковая диагностика, цитология, операция.

Abstract

A retrospective analysis of 7,043 operation on the thyroid found that the introduction of modern diagnostic methods caused an increase in the number of operations for multinodular goiter and thyroid cancer. In the structure of the operated pathology, there is a pronounced trend towards an increase in cases of differentiated thyroid cancer. At the patients with a multinodular goiter radical treatment is preferred. At the thyroid cancer the range of operations is wider, it is determined by the stage of the process and the age of the patients.

Keywords: multinodular goiter, cancer, ultrasound diagnosis, cytology, surgery.

Ссылка для цитирования: Баранов Г.А., Александров Ю.К. Многоузловой зоб и рак щитовидной железы: оценка вариантов диагностической тактики. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 31–33.

Введение

Многоузловой зоб (МУЗ) является основной патологией щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Рак щитовидной железы (РЩЖ) встречается значительно реже и не является доминирующим в структуре заболеваний ЩЖ [2]. По всем регионам мира заболеваемость МУЗ и РЩЖ неоднородна, но почти во всех странах отмечается рост заболеваемости данной патологией, особенно в йододефицитных регионах [3]. При этом отмечено, что РЩЖ часто развивается на фоне МУЗ. МУЗ, формирующийся длительно, на протяжении многих лет, является частым предиктором для диспластических процессов в щитовидной железе. Самыми обсуждаемыми вопросами научных публикаций последних лет являются как трактовка диагностических находок при МУЗ [4], так и варианты хирургического пособия при спорных результатах диагностики МУЗ [5]. Неоднозначной является оценка имеющихся клинических проявлений, признаков патологии при ультразвуковом исследовании (УЗИ), цитологических заключений при МУЗ и РЩЖ и их приоритетности при формулировке диагноза, а также реальная возможность дооперационной диагностики «раннего» рака на фоне неизменной ЩЖ, либо трансформированной ЩЖ по типу МУЗ.

Цель исследования – изучить влияние модифицируемой диагностической тактики у пациентов с МУЗ на частоту

выявления РЩЖ и изменение хирургической тактики в связи с изменяющимися структурными показателями выявляемой онкопатологии ЩЖ.

Материалы и методы

В ходе ретроспективного нерандомизированного когортного сплошного исследования проведен анализ хирургического лечения 7043 пациентов, проживающих на территории региона с умеренным йододефицитом, которые были оперированы по поводу МУЗ и РЩЖ в различные временные периоды: с 1974 по 1980 г. (995 операций), с 1985 по 1990 г. (544 операции), с 1994 по 1998 г. (1324 операции), с 2014 по 2018 г. (2743 операции) и с 2019 по 2023 г. (1437 операций). Снижение оперативной активности в 2020–2021 гг. было связано с эпидемией COVID-19.

Всем пациентам на этапе предоперационного обследования выполняли тот спектр диагностических методик, который был в арсенале медицинских технологий на то время. На первом этапе (1974–1980 гг.) преобладало клиническое исследование. В период с 1985 по 1990 г. пациентам избирательно выполняли УЗИ ЩЖ. В третьей группе (этап 1994–1998 гг.) пациентам в обязательном порядке выполняли УЗИ ЩЖ, а тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) – избира-

тельно. В четвертой группе пациентов (2014–2018 гг.) в обязательном порядке применяли УЗИ и ТАПБ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием с использованием систем TIRADS [6] и Bethesda [7]. В пятой группе (2019–2023 гг.) оценку проводили согласно методическим рекомендациям [8] с использованием системы EU-TIRADS [9], компьютерной томографии (КТ) и второй версии системы Bethesda. Оценку эффективности предоперационного обследования проводили с использованием критериальных тестов и данных патоморфологического исследования. Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов оперативного лечения заболеваний ЩЖ показал, что при абсолютном росте числа операций существенно изменилась структура выявляемой патологии. В первый анализируемый период (1974–1980 гг.) были оперированы 995 человек, среди которых РЩЖ был диагностирован у 56 (5.6%). Во втором временном диапазоне (1985–1990 гг.) выполнены 544 операции, в т.ч. 47 (8.6%) по поводу РЩЖ. За пятилетний период (1994–1998 гг.), когда начали активно применяться инструментальные методы обследования, были оперированы 1324 пациента, из них опухоли ЩЖ были у 188 (18.9%) пациентов. За следующие пять лет (2014–2018 гг.) были оперированы 2743 человека с патологией ЩЖ, среди них по поводу опухолей ЩЖ операции были выполнены 457 (16.7%) пациентам. Из этого числа у 296 (10.8%) пациентов при патоморфологическом исследовании выявлен РЩЖ. За период с 2019 по 2023 г. было выполнено 1437 операции, в т.ч. 192 (13.4%) пациентам по поводу РЩЖ.

Доля пациентов, оперированных по поводу РЩЖ, повышалась от 5.6% (первый период) до 13.4% (пятый период). При анализе было отмечено изменение структуры опухолевой патологии вследствие возрастания числа больных с дифференцированным РЩЖ. Относительное число больных с дифференцированным раком щитовидной железы за 1974–1980 гг. составило 55.8% (папиллярный – 38.5%, фолликулярный – 17.3%). С началом использования активной диагностической тактики отмечено увеличение числа пациентов с дифференцированным РЩЖ до 73.8% (папиллярный РЩЖ – 54.1%, фолликулярный РЩЖ – 29.7%). Существенно снизилось число больных с анапластическим РЩЖ (с 10.8 до 1.0%). Вместе с тем ранняя диагностика позволила выявить и редкие варианты онкопатологии щитовидной железы. В двух случаях установлен лимфогранулематоз щитовидной железы и проведен курс терапии с положительным эффектом. У одной пациентки при патоморфологическом исследовании была установлена ретикулосаркома, еще у одной – плоскоклеточный рак (метастаз); обоим в последующем проведено комбинированное лечение, включавшее радикальные операции, курсы лучевой и химиотерапии.

Инструментальная оценка распространенности онкологического процесса показала, что активная диагностическая тактика, основывающаяся на современных технических и интеллектуальных решениях [10], дает положительные результаты для выявления онкологических случаев патологии щитовидной железы на ранних

стадиях I–IIa (T1–2N0M0). Так, если в первый период их было 51.3%, то в 1994–1998 гг. уже в два раза больше – 78.1%, а в 2019–2023 гг. – 83.4%. Благодаря более современной диагностике и своевременной госпитализации уменьшилось число случаев встречаемости в стационаре пациентов со стадией IIIa (с 11.2 до 4.2%), а с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи – с 21.8 до 15.6%. Еще более показательным было уменьшение количества больных с 23,1 до 2,1% при запущенных формах РЩЖ (IV стадия).

О том, что такая динамика является результатом рациональной диагностической тактики, свидетельствует более частое выявление РЩЖ у лиц в возрасте 20–40 лет. В 1985–1990 гг. пациенты в возрасте до 40 лет составляли 17.2%; в 2014–2018 годах – 19.7%, а в 2019–2023 гг. – уже 26.0%. Число же больных старше 50 лет с выявленным РЩЖ уменьшилось с 60.0% в 1985–1990 гг. и 54.9% в 1994–1998 гг. до 37.5% в период 2014–2018 гг. Следует отметить, что регистрируется абсолютный и относительный рост числа больных с РЩЖ, и это, несомненно, настораживает и заставляет более внимательно подходить к данному факту. Но, принимая во внимание то, что для дифференцированных форм РЩЖ характерен медленный рост, можно сказать, что использование современных диагностических методов позволило своевременно оказать помощь пациентам на ранних стадиях заболевания. Также необходимо отметить, что в последние годы 65.6% пациентов поступили в стационар с уже морфологически верифицированным на догоспитальном этапе диагнозом.

Изменение структуры патологии ЩЖ не могло не сказаться на объеме и качестве оказываемой хирургической помощи. Увеличилось количество операций типа гемитиреоидэктомии с 67 (1974–1980 гг.) до 723 (2014–2018 гг.), в т.ч. и при РЩЖ T1–2N0M0. Вместе с тем увеличилось число радикальных операций (тиреоидэктомий) с 218 (1974–1980 гг.) до 1453 (2014–2018 гг.). Увеличение числа тиреоидэктомий объяснялось в первую очередь необходимостью радикализма при локализации опухоли в перешейке (T2N0M0), а также выявлением РЩЖ на фоне МУЗ. Выросло число радикальных операций при МУЗ, что закономерно привело к снижению числа рецидивов МУЗ. Уменьшилось число условно органосохраняющих операций: в 1974–1980 гг. хирургами были выполнены 693 резекций ЩЖ (69.6% от числа операций), в 1985–1990 гг. – уже 343 (63.1%). Тенденция продолжилась, резекций ЩЖ в 1994–1998 гг. было сделано 643 (48.6%), в 2014–2018 гг. – 567 (20.7%), в 2019–2023 гг. – 303 (21.1%). Значительно снизилось число операций типа расширенной биопсии при распространенном раке щитовидной железы (IV стадия) – с 12.8% (1974–1980 гг.) до 1.2% (2014–2018 гг.). Достоверного снижения числа операций по удалению лимфоузлов IV коллектора типа фасциальной футлярной лимфаденэктомии не установлено. Однако число операций по удалению клетчатки с лимфоузлами VI коллектора выросло значимо, с единичных операций в 1994–1998 гг. до 68 (2.5%) операций в 2014–2018 гг. и 58 (4.0%) в 2019–2023 гг.

По данным анализа в настоящее время вопрос индивидуализации хирургической тактики при РЩЖ является одним из наиболее значимых. При начальных стадиях РЩЖ предпочтение отдается радикальным вмешательствам (тиреоидэктомии) и органосохраняющим опе-

рациям типа гемитиреоидэктомии с истмусэктомией. При большом распространении опухолевого процесса выполняются радикальные операции, нацеленные на полное удаление опухоли и метастазов. Вынужденным радикализмом объясняется возможность повреждения возвратных нервов (9 больных), с необходимостью выполнения трахеостомии (2,1% наблюдений). Активная тактика по выполнению радикальных операций за все представленные временные диапазоны, нацеленная на тиреоидэктомию и удаление лимфатического аппарата шеи (IV и VI коллекторы), не привела к росту летальности и увеличению числа осложнений. За этот период не было зарегистрировано ни одного летального случая в послеоперационном периоде.

Изменение подхода к выбору оперативного пособия было продиктовано не только оценкой морфологических и топических особенностей опухолей ЩЖ и МУЗ. Отсутствие эффективной химиотерапии при РЩЖ сделало невозможным отказ от радикальной операции. При МУЗ отказ от радикальной операции приводил к развитию рецидива. Однако такие операции продолжают выполняться. Решением проблемы стала система инструментального послеоперационного мониторинга, нацеленная на раннее выявление рецидива опухоли и метастазов. При динамическом наблюдении в течение первых трех лет признаки продолжающейся опухолевой инвазии установлены у 7,3% больных в виде местного рецидива опухоли и метастазов в регионарные лимфоузлы. При проведении прицельной ТАПБ под контролем УЗИ у двух больных с подозрением на рецидив признаков опухолевого роста установлено не было. Всего из 59 повторных вмешательств при подозрении на продолженный рост опухоли в двух случаях диагноз был снят, так как в зоне операции патоморфологически был установлен выраженный фиброз и рубцовые изменения ткани.

Заключение

В настоящее время совершенствование диагностики патологии щитовидной железы привело к выявлению в структуре многоузлового зоба более высокого процента встречаемости онкологических заболеваний.

Особенностью структуры онкопатологии щитовидной железы является преобладание дифференцированных форм РЩЖ, что характерно в регионе с незначительным йододефицитом.

Изменение структуры онкопатологии оказывает влияние на объем лечения, основными принципами которого должны быть индивидуальность и адекватность. Данный подход к лечению способствует снижению числа возможных осложнений. Инструментальный мониторинг является обязательным компонентом наблюдения в послеоперационном периоде в целях объективизации контроля за радикальностью выполненной операции и эффективностью заместительной терапии.

Литература

1. Пастернак И.А. и др. Классификационные и диагностические аспекты патологии щитовидной железы на современном этапе (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 108–115. [Pasternak I.A. et al. Classification and diagnostic aspects of thyroid pathology at the present stage (literature review) // Journal of Siberian

- Medical Sciences. – 2020. – No 1. – P. 108–115. In Russian].
2. Решетов И.В. Консенсус по лечению больных дифференцированным раком щитовидной железы T1N0M0 // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 85–98. [Reshetov I.V. et al. Consensus on the treatment of patients with differentiated thyroid cancer T1N0M0 // Head and Neck/Head and Neck. Russian edition. Journal of the All-Russian Public Organization Federation of Specialists in the treatment of head and neck diseases. – 2023. – V. 11. – No 3. – P. 85–98. In Russian]. DOI 10.25792/HN.2023.11.3.85-98.
3. Ahn H.S. et al. Korea's thyroid-cancer “epidemic” – screening and overdiagnosis // New England Journal of Medicine. – 2014. – V. 371. – No 19. – P. 1765–1767.
4. Майстренко Н.А. и др. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339. – № 1. – С. 37–46. [Maistrenko N.A. et al. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases // Military Medical Journal. – 2018. – V. 339. – No 1. – P. 37–46. In Russian].
5. Paschke R. et al. European thyroid association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics // European thyroid journal. – 2017. – V. 6. – No 3. – P. 115–129. DOI: 10.1159/000468519.
6. Horvath E. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – V. 94. – No 5. – P. 1748–1751.
7. Cibas E.S. et al. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // Thyroid. 2017. – V. 11. – No 27. – P. 1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500.
8. Russ G. Management of thyroid nodules // Rev. Prat. – 2017. – V. 67. – No 6. – P. 663–668.
9. Абросимов А.Ю. и др. Система классификации цитопатологии щитовидной железы Бетесда (пересмотр 2017 г.). Перспективы диагностики опухолей щитовидной железы и оптимизация тактики ведения пациентов // Новости клинической цитологии России. – 2017. – Т. 21. – № 3–4. – С. 23–31. [Abrosimov A.Yu. et al. Classification system cytopathology of the thyroid gland Bethesda (revised 2017). Prospects for the diagnosis of thyroid tumors and optimization of patient management tactics // News of clinical cytology of Russia. – 2017. – V. 21. – No 3–4. In Russian].
10. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 208 с. [Sencha A.N. Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex. – Moscow: MEDpress-inform, 2019. – 208 p. In Russian]

ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫХ И МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫХ ФОРМ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ВОЗМОЖНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ

А.А. Коваленко^{1*}, О.В. Крючкова¹, В.С. Петровичев², З.А. Коваленко²

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

² ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва

THE RADIOMICS ANALYSIS OF MULTIPARAMETRIC MRI IN DIFFERENTIATION BETWEEN MUSCLE INVASIVE AND NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER. POTENTIALS OF PRELIMINARY IMAGE PROCESSING

A.A. Kovalenko^{1*}, O.V. Kryuchkova¹, V.S. Petrovichev², Z.A. Kovalenko²

¹ Central Clinical Hospital with Out-Patient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² National Medical Research Center "Medical and Rehabilitation Center", Moscow, Russia

*E-mail: nastua_kovalenko@mail.ru

Аннотация

Введение. Актуальной проблемой лечения рака мочевого пузыря (РМП) остается недооценка мышечной инвазии и несоответствие дооперационного стадирования процесса с окончательной морфологической стадией заболевания. Более точно дифференцировать мышечно-инвазивные и мышечно-неинвазивные формы РМП, особенно в неоднозначных клинических случаях, может помочь радиомика – относительно новое направление неинвазивной диагностики, основанное на извлечении количественных характеристик из области интереса с последующим определением специфических диагностических и прогностических признаков. **Цель исследования** – определить диагностическую значимость текстурного анализа мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) в дифференцировке мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП; разработать диагностические модели, включающие текстурные показатели-предикторы, для дифференцировки мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП. **Материалы и методы.** В исследование было включено 39 пациентов с РМП (16 – с мышечно-инвазивным РМП, 23 – с мышечно-неинвазивным РМП), которым было выполнено хирургическое лечение в объеме трансуретральной резекции/цистэктомии. Всем пациентам была выполнена МРТ малого таза. Проведен анализ трех импульсных последовательностей – T2-ВИ, DWI и ADC. Расчет текстурных показателей осуществляли в условиях предварительной обработки изображений путем приведения последних к изотропному вокселю $1 \times 1 \times 1 \text{ мм}^3$ (RES). Сегментацию изображений проводили в 3D-режиме. **Результаты.** По итогам исследования построены три диагностические модели: 1 – модель на основе многофакторной логистической регрессии (MLR); 2 – модель на основе дерева решений (DT); 3 – модель на основе стекинга технологий машинного обучения (Stacking). Выявлены статистически значимо различающиеся текстурные показатели-предикторы (первого и второго порядков) дифференцировки мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП, при этом выделены по три показателя-предиктора на основе анализа данных T2-ВИ и DWI и два показателя-предиктора на основе анализа данных ADC-карт. Все построенные модели демонстрируют высокий диагностический потенциал и обладают следующими характеристиками: площадь под ROC-кривой – 93.7–100%, точность – 88.1–100%, чувствительность – 85.7–100%, специфичность – 90.5–100%. **Заключение.** Текстурный анализ МР-изображений позволяет выявить текстурные признаки-предикторы и с высокой точностью дифференцировать мышечно-инвазивные и мышечно-неинвазивные формы РМП, при этом решение данной задачи может быть достигнуто даже при анализе одной импульсной последовательности. Разработанные модели радиомики РМП могут внести вклад в повышение точности как до-, так и послеоперационного обследования, особенно в неоднозначных клинических случаях. **Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, магнитно-резонансная томография, лучевая диагностика, радиомика, текстурный анализ.

Abstract

Introduction. The relevant problem of bladder cancer (BC) management is underestimation of muscle invasion as well as discrepancy between preoperative staging of the process and the final morphological stage of the disease. Radiomics, a relatively new direction in noninvasive diagnostics which includes extraction of quantitative characteristics from the area of interest with subsequent determination of specific diagnostic and prognostic features, can help to differentiate more accurately muscle-invasive (MIBC) and muscle-noninvasive (NMIBC) forms of BC, especially in ambiguous clinical cases. **Purpose.** To assess the diagnostic significance of texture analysis of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in differentiating muscle-invasive and muscle-noninvasive forms; to develop diagnostic models that include texture predictor indicators for differentiating MIBC and NMIBC forms. **Materials and methods:** 39 surgically treated patients with BC (16 – with MIBC, 23 – with NMIBC) were included in the study. They underwent transurethral resection/cystectomy. All patients had MRI examination of their pelvis. Three pulse sequences were analyzed: T2-WI, DWI and ADC. Texture indices were calculated under preliminary image processing by reducing the latter to an isotropic voxel of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ (RES). Image segmentation was performed in 3D mode. **Results.** Using the obtained findings, the authors constructed three diagnostic models: 1 – model on multivariate logistic regression

(MLR); 2 – model on decision tree (DT); 3 – model on stacking machine learning technologies (Stacking). Statistically significant different texture predictor indicators (of first and second orders) for differentiating muscle-invasive and muscle-noninvasive forms of bladder cancer were identified; besides, three predictor indicators were identified on T2-WI and DWI data and two predictor indicators – on ADC-map data. All constructed models demonstrate high diagnostic potentials and have the following characteristics: AUC – 93.7–100%, accuracy – 88.1–100%, sensitivity – 85.7–100%, specificity – 90.5–100%. **Conclusion.** The discussed texture analysis of MR images allows to identify texture predictor features and differentiate muscle-invasive and muscle-noninvasive forms of bladder cancer with high accuracy; moreover, solution to this problem can be achieved even by analyzing one pulse sequence. The developed models of bladder cancer radiomics can contribute to better accuracy of both pre- and postoperative examination, especially in ambiguous clinical cases.

Keywords: bladder cancer, magnetic resonance imaging, radiation diagnostics, radiomics, texture analysis.

Ссылка для цитирования: Коваленко А.А., Крючкова О.В., Петровичев В.С., Коваленко З.А. Текстуальный анализ мультипараметрической МРТ в диагностике мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм рака мочевого пузыря: возможности в условиях предварительной обработки изображений. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 34–38.

Рак мочевого пузыря (РМП) является второй по частоте онкологической формой среди заболеваний онкоурологического профиля. Ежегодно в мире регистрируется более 500 000 новых случаев заболеваний [1, 2].

Пятилетняя выживаемость при РМП широко варьирует в зависимости от распространенности процесса и составляет 95.8% в случае опухоли *in situ*, 69.5% при локализованной форме, 36.3% при местнораспространенной форме и всего 4.6% при метастатическом раке [2].

Выбор объема лечения и прогноз напрямую зависят от инвазии в мышечный слой и распространенности процесса за пределами стенки мочевого пузыря (МП). Единственным радикальным способом лечения мышечно-инвазивных форм РМП по настоящее время остается радикальная цистэктомия (РЭ) [3].

Степень злокачественности опухоли является важнейшим предиктором прогноза. Так, частота прогрессирования и рецидива заболевания при опухолях низкой степени злокачественности варьирует от 4 до 43%, тогда как при опухолях высокой степени злокачественности данные показатели достигают 58% [4]. Потому своевременная диагностика РМП остается актуальной проблемой в онкологии.

Согласно утвержденным мировым рекомендациям, трансуретральная резекция (ТУР) опухоли с последующим гистологическим исследованием является основным методом в оценке вовлеченности мышечного слоя и определении степени дифференцировки [4]. Недооценка мышечной инвазии ввиду трудностей и неудовлетворительного качества забора материала, а также высокоэнергетического повреждения тканей напрямую влияет на определение Т-стадии процесса [5]. Актуальным остается несоответствие между клинической и окончательной морфологической стадией заболевания ввиду особенностей резекционного пособия, а частота подобных случаев достигает 20–30% [6]. В трети случаев анализ послеоперационного материала после РЭ демонстрирует, что образования, предположительно ограниченные МП, имеют экстравезикальное распространение. Так, частота остаточной опухоли после ТУР может достигать 50%, при этом в 10% повторных резекций повышается стадия процесса ввиду выявления мышечной инвазии [7].

На сегодняшний день широко признано преимущество магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике РМП, что сделало данный метод практически первичным в обследовании пациентов с подозрением на опухоль. В 2018 г. рядом авторитетных сообществ с целью стандартизации и объективизации оценки местной распространенности РМП была утверждена система оценки VIRADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) [8, 9]. В основе ее концепции лежит стандартизация выполнения мультипараметрической МРТ и унифицированность правил интерпретации изображений по балльной системе. В настоящее

время система VIRADS широко признана мировым сообществом и способствует лучшему взаимодействию между специалистами диагностического и клинического профилей. Использование мультипараметрической МРТ повышает выявляемость мышечно-инвазивных форм РМП до 85% [10]. Тем не менее применение системы VIRADS в практической работе врача-рентгенолога нередко вызывает значительные трудности и требует большой насмотренности для более независимой оценки изменений [11].

В последние годы возрастает количество исследований и публикаций, посвященных возможностям радиомики в диагностике РМП.

Радиомика – отрасль медицинской науки, целью которой является извлечение количественных характеристик из области интереса с последующим определением специфических диагностических и прогностических признаков [12].

Актуальность и перспективы интеграции радиомики в практическую работу доказаны результатами целого ряда исследований, посвященных анализу как магнитно-резонансных (МР), так и компьютерно-томографических (КТ)-изображений [12].

Анализ опубликованных работ позволяет выделить следующие направления для применения текстуального анализа в диагностике РМП:

- дифференцировка мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм;
- дифференцировка по степени злокачественности;
- оценка прогноза рецидива и выживаемости.

Следует отметить, что рутинное применение текстуального анализа в клинической практике ограничено, что во многом связано с отсутствием единых унифицированных алгоритмов исследования. Актуальным остается изучение вариантов предварительной обработки медицинских изображений, методологии проведения сегментации и воспроизводимости текстурных показателей при различных условиях сканирования.

Цель исследования – определить диагностическую значимость текстуального анализа МР-изображений в дифференцировке мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП; разработать диагностические модели, включающие текстурные показатели-предикторы, для дифференцировки мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП.

Материалы и методы

В исследование на основе ретроспективного анализа отобраны пациенты с РМП, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме трансуретральной резекции/цистэктомии в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ и ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России за период с 2019 по 2021 г. Во всех случаях была выполнена морфологическая верификация новообразований.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Переменные	Пациенты с РМП	Группа неинвазивного РМП	Группа инвазивного РМП	P
Количество	n = 39	n = 23	n = 16	0.235
Мужчины	31 (79%)	20 (87%)	11 (69%)	
Женщины	8 (21%)	3 (13%)	5 (31%)	
Возраст	68.0 [60.0; 74.5]	68.0 [58.5; 74.5]	68.5 [63.0; 74.5]	0.753

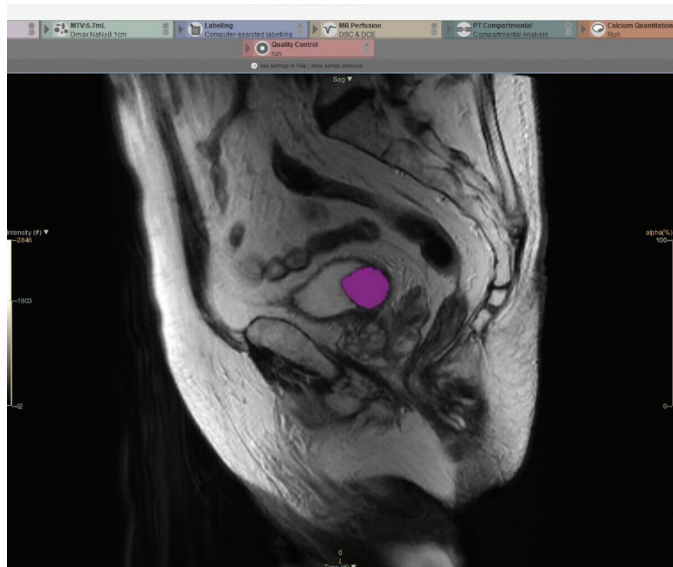


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма: экзофитная опухоль мочевого пузыря, T2-ВИ, сагиттальная плоскость, сегментация всего объема образования (3D-ROI)

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие дооперационно выполненной МРТ;
- наличие в исследовании трех импульсных последовательностей – T2-ВИ, DWI, ADC;
- удовлетворительное качество исследования с отсутствием артефактов в зоне интереса;
- наличие данных послеоперационного гистологического исследования.

Критерием исключения из исследования являлось проведение системного или регионарного лечения РМП.

Всего в исследование включено 39 пациентов, среди которых 16 пациентов с мышечно-инвазивным РМП и 23 пациента с мышечно-неинвазивным РМП (табл. 1).

Магнитно-резонансные исследования выполняли по стандартному протоколу на томографах фирм-производителей GE, Siemens с индукцией магнитного поля 1.5 и 3.

В исследовании всем пациентам был проведен текстурный анализ мультипараметрической МРТ органов малого таза.

Для извлечения текстурных показателей применяли программное обеспечение LIFEx (version 7.4.0, www.lifexsoft.org). Сегментацию изображений проводил в 3D-режиме один врач-рентгенолог с опытом абдоминальной визуализации три года. Выполняли текстурный анализ трех импульсных последовательностей – T2-ВИ, ДВИ и ADC-карт. В исследовании анализировали DWI-изображения с b-фактором 800/1000 с/мм². ADC-карты были построены автоматически (рис. 1).

Для всех изображений в качестве стандартизации была применена предварительная обработка, заключающаяся в применении заданного размера вокселя 1 × 1 × 1 мм³ (RES).

В качестве стартовой фазы для сегментации были выбраны T2-ВИ. В дальнейшем в ручном режиме была проведена синхронизация «маски» образования с оставшимися фазами исследования. После сегментации для каждой фазы исследования рассчитывали по 138 текстурных показателей.

Результаты

Сбор данных, их последующую коррекцию, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365, Microsoft, США). Статистический анализ проводили с использованием программной среды вычислений Python (v.3.11).

На первом этапе была выполнена стандартная статистика по всем переменным отчета. Выделенные группы по признаку мышечной инвазии статистически значимо ($p > 0.05$) не различались по возрасту и полу.

Вторым этапом выполняли построение прогностических моделей дифференцировки мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных образований с помощью корреляционного анализа и логистической регрессии. Построение моделей осуществляли с разбиением базы на обучающую и тестовую выборки в отношении 70 : 30.

По итогу были построены три модели:

1. Модель на основе многофакторной логистической регрессии (MLR).
2. Модель на основе дерева решений (DT).
3. Модель на основе стекинга технологий машинного обучения (Stacking).

Оценку построенных прогностических моделей проводили по следующим метрикам: ROC-AUC, точность, чувствительность, специфичность, R². Выбор наиболее точной модели проводили на основе тестирования их по тестовой выборке.

Выявлены: дискриминация мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП ($p < 0.05$) 133 текстурными параметрами (32 параметра на основе T2-ВИ, 49 – на основе DWI и 52 – на основе ADC); дискриминация мышечно-инвазивных и немusечно-инвазивных форм РМП ($p \leq 0.001$) 68 текстурными параметрами (17 параметров на основе T2-ВИ, 6 – на основе DWI и 45 – на основе ADC).

В табл. 2 представлены текстурные показатели-предикторы мышечной инвазии, полученные в результате многофакторного регрессионного анализа.

В табл. 3–6 представлены сравнительные метрики оценки качества прогностических моделей, построенных как изолированно на основе каждой из трех импульсных последовательностей (T2-ВИ, DWI, ADC), так и при их комбинированном анализе.

Обсуждение

В нашем исследовании были проанализированы три импульсные последовательности (T2-ВИ, DWI и ADC). Следует отметить, что максимальные значения b-фактора не были едины во всех исследованиях и составляли 800/1000 с/мм². В область интереса (ROI) не входили содержимое мочевого пузыря, сосудистая ножка опухоли и паравезикальная клетчатка. Мы использовали полуавтоматическую сегментацию всего объема опухоли (3D-ROI), при этом стартовой фазой служили T2-ВИ в сагиттальной плоскости. Известно, что диагностические характеристики моделей на основе полуавтоматической и ручной сегментации изображений сопоставимы, однако в случае с полуавтоматической сегментацией времени на ее выполнение требуется достоверно меньше [13].

По итогам исследования нами были выявлены статистически значимо различающиеся текстурные показатели-пре-

Таблица 2

Результаты многофакторного регрессионного анализа, построенные при оценке режима 3D-сегментации МР-изображений

Переменные	coef (B)	Exp (B)	p
T2-BI T2_INTENSITY-BASED_IntensityBasedCoefficientOfVariation(IBSI:7TET)[]	13.99	1190638.172 [14.529, 97577089307.567]	0.015*
T2_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramKurtosis(IBSI:C3I7)[Intensity]	2.046	7.737 [1.372, 43.603]	0.020*
T2_MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQW)[]	-12.169	0.0 [0.0, 0.017]	0.003*
DWI_GLCM_InverseDifference(IBSI:IB1Z)	23.298	13127826833.183 [124.8, 1.3798040940748654e+18]	0.013*
DWI_INTENSITY-BASED_MinimumIntensity(IBSI:1GSF)[]	-0.015	0.985 [0.971, 1.0]	0.050*
DWI_MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoor(IBSI:No)[vx]_z	-0.061	0.941 [0.896, 0.989]	0.016*
const	2.929	18.709 [0.023, 15198.139]	0.392
ADC_GLCM_InverseVariance(IBSI:E8JP)	50.823	1.1807241705933171e+22 [0.612, 2.2778711349957567e+44]	0.052
ADC_INTENSITY-BASED_MedianIntensity(IBSI:Y12H)[]	-0.009	0.991 [0.984, 0.997]	0.006*
const	8.163	3508.697 [1.848, 6661100.618]	0.034*

* Различия статистически достоверны ($p \leq 0.05$).

Примечание. T2-BI – T2-взвешенные изображения, DWI – диффузионно-взвешенные изображения, ADC – карты измеряемого коэффициента диффузии, INTENSITY-BASED_IntensityBasedCoefficientOfVariation – значение интенсивности коэффициента вариации, INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramKurtosis – куртозис (показатель гистограммы), MORPHOLOGICAL_Compactness – компактность, GLCM_InverseDifference – матрица совпадений уровня серого (обратный разностный момент), INTENSITY-BASED_MinimumIntensity – минимальное значение интенсивности области интереса, MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoor – максимальное значение интенсивности области интереса, GLCM_InverseVariance – матрица совпадений уровня серого (обратная дисперсия), INTENSITY-BASED_MedianIntensity – среднее значение интенсивности области интереса; различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Таблица 3

Метрики оценки качества прогностической модели на основе T2-BI, %

Мера оценки	МЛР	Дерево решений	Stacking
ROC-AUC	93.7 [87.0; 99.0]	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
Точность	88.1 [78.6; 95.2]	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
Чувствительность (1)	85.7 [73.7; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
Специфичность (0)	90.5 [77.8; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
ROC ± se	93.7 ± 0.0016	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
R ²	52.4 [14.3; 80.9]	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]

Таблица 4

Метрики оценки качества прогностической модели на основе DWI, %

Мера оценки	МЛР	Дерево решений	Stacking
ROC-AUC	94.3 [87.5; 99.1]	99.3 [97.7; 100.0]	98.6 [95.7; 100.0]
Точность	88.1 [81.0; 95.2]	97.6 [92.9; 100.0]	97.6 [92.9; 100.0]
Чувствительность (1)	85.7 [72.2; 96.0]	95.2 [85.7; 100.0]	95.2 [85.7; 100.0]
Специфичность (0)	90.5 [78.9; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
ROC ± se	94.3 ± 0.0015	99.3 ± 0.0008	98.6 ± 0.0008
R ²	52.4 [17.0; 80.9]	90.5 [70.8; 100.0]	90.5 [70.8; 100.0]

Таблица 5

Метрики оценки качества прогностической модели на основе ADC, %

Мера оценки	МЛР	Дерево решений	Stacking
ROC-AUC	94.3 [87.3; 99.8]	97.6 [93.2; 100.0]	96.8 [90.9; 100.0]
Точность	88.1 [78.6; 95.2]	97.6 [92.9; 100.0]	95.2 [90.5; 100.0]
Чувствительность (1)	85.7 [72.7; 96.0]	100.0 [100.0; 100.0]	95.2 [86.7; 100.0]
Специфичность (0)	90.5 [78.3; 100.0]	95.2 [86.4; 100.0]	95.2 [86.4; 100.0]
ROC ± se	94.3 ± 0.0015	97.6 ± 0.0007	96.8 ± 0.001
R ²	52.4 [14.3; 80.8]	90.5 [71.2; 100.0]	81.0 [57.1; 100.0]

Таблица 6

Метрики оценки качества комбинированной прогностической модели

Мера оценки	МЛР	Дерево решений	Stacking
ROC-AUC	94.3 [88.2; 99.1]	97.6 [92.9; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
Точность	90.5 [83.3; 97.6]	97.6 [92.9; 100.0]	97.6 [92.9; 100.0]
Чувствительность (1)	90.5 [79.2; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]	95.2 [86.7; 100.0]
Специфичность (0)	90.5 [77.8; 100.0]	95.2% [85.7; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
ROC ± se	94.3 ± 0.0015	97.6 ± 0.0008	100.0 ± 0.0007
R ²	61.9 [29.3; 90.4]	90.5 [71.2; 100.0]	90.5 [71.4; 100.0]

дикторы дифференцировки мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП, при этом были выделены по три показателя-предиктора на основе анализа данных T2-ВИ и DWI и два показателя-предиктора на основе анализа данных ADC-карт. В отличие от работы X. Xu и соавт., в нашем исследовании в каждую предиктивную модель вошли текстурные показатели первого порядка (INTENSITY-BASED) [14]. В свою очередь, текстурные показатели второго порядка (GLCM) вошли лишь в предиктивные модели на основе DWI и ADC.

Согласно полученным нами данным, все модели, в частности построенные изолированно на каждую из фаз исследования, демонстрируют высокие показатели точности, чувствительности и специфичности в дифференцировке мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП. По нашему мнению, подобные результаты во многом могут быть обусловлены предварительной обработкой изображений с приведением каждой анализируемой фазы к изотропному вокселю ($1 \times 1 \times 1$ мм³).

Количество публикаций, посвященных возможностям применения текстурного анализа при РМП по данным МРТ и КТ, неуклонно возрастает, и на настоящий момент подобных исследований уже более 30 [15]. Актуальность поиска новой неинвазивной методики для оценки факта мышечной инвазии при РМП обусловлена рядом факторов. Во-первых, оценка мышечной стенки нередко затруднена из-за несоблюдения должных параметров сканирования: неверного прохождения плоскости среза относительно основания опухоли, большого поля обзора, некорректных параметров сбора постконтрастных изображений. Во-вторых, в ряде случаев мышечный слой в забранном при трансуретральной резекции образовании может быть не представлен, либо же его оценка может быть затруднена ввиду коагуляционных изменений. В настоящее время перспективны изучение вопросов стандартизации предварительной обработки изображений и условий сегментации, разработка комплексных диагностических моделей, а также сравнительная оценка диагностического потенциала МРТ и КТ [16, 17].

Проведенное исследование имело ряд ограничений: относительно небольшое количество пациентов в группах сравнения и ретроспективный дизайн исследования.

Заключение

Таким образом, текстурный анализ мультипараметрической МРТ позволяет выявить текстурные признаки-предикторы и с высокой точностью дифференцировать мышечно-инвазивные и мышечно-неинвазивные формы РМП, при этом решение данной задачи может быть достигнуто даже при анализе одной импульсной последовательности. Разработанные модели представляют большой интерес в контексте нового неинвазивного метода исследования и могут внести весомый вклад в повышение точности как до-, так и послеоперационного обследования в неоднозначных клинических случаях.

Литература

1. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – V. 71. – No 3. – P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Saginala K. et al. Epidemiology of Bladder Cancer // *Med. Sci. (Basel).* – 2020. – V. 8. – No 1. – P. 15. DOI: 10.3390/medsci8010015.
3. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. URL: https://uroweb.org/guidelines.*

4. Soukup V. et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review // *Eur. Urol.* – 2017. – V. 72. – No. 5. – P. 801–813. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.04.015
5. Ren J. et al. Preoperative CT-based radiomics for diagnosing muscle invasion of bladder cancer // *Egypt J. Radiol. Nucl. Med.* – 2023. – V. 54. – P. 131. DOI: 10.1186/s43055-023-01044-7.
6. Hammouda K. et al. A multiparametric MRI-based CAD system for accurate diagnosis of bladder cancer staging // *Comput. Med. Imaging. Graph.* – 2021. – V. 90. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2021.101911.
7. Ark J.T. et al. Incidence and predictors of understaging in patients with clinical T1 urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy // *BJU Int.* – 2014. – V. 113. – No 6. – P. 894–899. DOI: 10.1111/bju.12245.
8. Lai A.L. et al. VI-RADS in bladder cancer: Overview, pearls and pitfalls // *Eur. J. Radiol.* – 2023. – V. 160. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110666.
9. Panebianco V. et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System) // *Eur. Urol.* – 2018. – V. 74. – No 3. – P. 294–306. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.029.
10. Cornelissen S.W.E. et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI for Local Staging of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Urology.* – 2020. – V. 145. – P. 22–29. DOI: 10.1016/j.urology.2020.07.021.
11. Da Silva M.C. et al. The learning curve in bladder MRI using VI-RADS assessment score during an interactive dedicated training program // *Eur. Radiol.* – 2022. – V. 32. – No 11. – P. 7494–7503. DOI: 10.1007/s00330-022-08766-8.
12. Huang X. et al. The role of radiomics with machine learning in the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a mini review // *Front. Oncol.* – 2022. – V. 12. DOI: 10.3389/fonc.2022.990176.
13. Ye Y. et al. Radiomics Prediction of Muscle Invasion in Bladder Cancer Using Semi-Automatic Lesion Segmentation of MRI Compared with Manual Segmentation // *Bioengineering (Basel).* – 2023. – V. 10. – No 12. DOI: 10.3390/bioengineering10121355.
14. Xu X. et al. Quantitative Identification of Nonmuscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Carcinomas: A Multiparametric MRI Radiomics Analysis // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2019. – V. 49. – No 5. – P. 1489–1498. DOI: 10.1002/jmri.26327.
15. Li L. et al. Prediction of histopathologic grades of bladder cancer with radiomics based on MRI: Comparison with traditional MRI // *Urol. Oncol.* – 2024. DOI: 10.1016/j.urolonc.2024.02.008.
16. Zhang G. et al. CT-based radiomics to predict the pathological grade of bladder cancer // *Eur. Radiol.* – 2020. – V. 30. – No 12. – P. 6749–6756. DOI: 10.1007/s00330-020-06893-8.
17. Li L. et al. An MRI-based radiomics nomogram in predicting histologic grade of non-muscle-invasive bladder cancer // *Front. Oncol.* – 2023. – V. 13. DOI: 10.3389/fonc.2023.1025972.

СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ 2D- И 3D-УЗИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРА И КОЛИЧЕСТВА НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ПЛОТНОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ

А.Э. Гаранина^{1,2*}, А.В. Холин¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

² Клиника СМТ АО «Поликлинический комплекс», Санкт-Петербург

COMPARISON OF 2D AND 3D ULTRASOUND POTENTIALS TO DETERMINE THE SIZE AND NUMBER OF NEOPLASMS IN WOMEN WITH A DENSE BREAST

A.E. Garanina^{1,2*}, A.V. Kholin¹

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg, Russia

² SMT Clinic JSC Polyclinic Complex, St. Petersburg, Russia

*E-mail: anna.garanina.90@mail.ru

Аннотация

В сочетании с маммографией (ММГ) ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ) получило широкое признание в качестве диагностического инструмента для оценки и характеристики пальпируемых и непальпируемых образований МЖ. Автоматизированное УЗИ молочной железы (3D-УЗИ) позволяет стандартизировать сканирование и снижает зависимость от оператора по сравнению с традиционным ультразвуковым исследованием (2D-УЗИ). **Цель исследования** – провести сравнительное исследование определения локализации и размера образований методами 2D- и 3D-УЗИ у женщин с плотной МЖ. **Материалы и методы.** С февраля 2019 по май 2023 г. проводилось ретро-проспективное клиническое исследование, в котором приняли участие 628 пациенток до 40 лет и 655 пациенток 40 лет и старше. Всем пациенткам выполнялось 2D-УЗИ и автоматизированное 3D-УЗИ. Пациенткам 40 лет и старше также выполняли ММГ. Проводили сравнение количества и размеров выявленных образований. **Результаты.** В группе пациенток до 40 лет статистически значимой разницы по показателю «размер узлов» не было выявлено. В сравнении методов 2D-УЗИ и 3D-УЗИ в группе 40 лет и старше также не было выявлено разницы ни по количеству узлов, ни по размерам узлов. В то же время при сравнении методов 2D-УЗИ/3D-УЗИ и ММГ выявлена статистически значимая разница в пользу УЗИ в выявлении размеров 0.5–1.0 см, 1.1–1.5 см, 2.5–3.0 см и в пользу ММГ при размерах более 3 см ($p = 0.023$). Также найдена разница в пользу всех методов УЗИ при обнаружении одного или двух узлов и нахождении узлов в целом по сравнению с ММГ. **Заключение.** Размер и количество узлов, выявленных с помощью 3D-УЗИ, сопоставимы с 2D-УЗИ. При применении этих методов отмечен больший процент выявления образований менее 2 см в сравнении с применением ММГ. Метод 3D-УЗИ имеет улучшенную визуализацию мультицентричных и мультифокальных очагов, может использоваться для оперативного планирования, имеет улучшенную визуализацию участков нарушения архитектоники благодаря уникальному коронарному срезу, позволяет более четко определить размеры образований, проводить повторный анализ данных благодаря возможности архивного хранения и возможности сопоставлять размеры очагов при динамическом наблюдении и на фоне неоадьювантного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, ультразвуковое исследование, автоматизированное объемное сканирование молочных желез, размер узлов, количество узлов.

Abstract

Breast ultrasound in combination with mammography (MMG) has gained a wide recognition as a diagnostic tool for the assessment of palpable and nonpalpable breast neoplasms. Automated breast ultrasound (3D ultrasound) allows to standardize scanning and to reduce operator's involvement comparing to traditional ultrasound (2D ultrasound). **Purpose.** To make a comparative study on determining localization and size of neoplasms in women with a dense breast using 2D and 3D ultrasound examinations. **Materials and methods.** From February 2019 to May 2023, a retro-prospective clinical study was conducted. 628 patients under 40 and 655 patients older than 40 were enrolled in it. All patients were examined with 2D ultrasound and automated 3D ultrasound. MMG was also made to patients aged 40 and older. Findings of the formation number and size were compared. **Results.** In patients under 40, no statistically significant difference on parameter "size of formation" was registered. In patients aged 40 and older, no difference was also registered on nodule number and size when comparing findings of 2D and 3D ultrasound examination. At the same time, when comparing 2D ultrasound/3D ultrasound and MMG, a statistically significant difference was revealed in favor of ultrasound in identifying size 0.5–1.0 cm, 1.1–1.5 cm, 2.5–3.0 cm, and in favor of MMG in size greater than 3 cm ($p = 0.023$). All ultrasound techniques reveal better one formation and two formations; and, as a whole, they reveal nodules better, if to compare to MMG. **Conclusion.** Detection of nodule size and number by 3D ultrasound and 2D ultrasound is at the similar level, while detection of formations less than 2 cm with ultrasound is much better, if to compare to MMG. 3D ultrasound technique has improved visualization of multicentric and multifocal nodules; it also can be used for surgery planning. It has an improved visualization of architectonics impairments due to the unique coronary section. It defines nodule size more accurate;

it also allows to made a repeated analysis of findings as well as to compare nodule size during dynamic observation and under neoadjuvant treatment due to the archival storage.

Keywords: breast cancer, ultrasound, automated volumetric breast scanning, nodule size, number of nodules.

Ссылка для цитирования: Гаранина А.Э., Холин А.В. Сравнение возможностей 2D- и 3D-УЗИ для определения размера и количества новообразований у женщин с плотной молочной железой. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 39–43.

Введение

В сочетании с маммографией (ММГ) ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ) получило широкое признание в качестве диагностического инструмента для оценки и характеристики пальпируемых и непальпируемых образований МЖ [1–4]. Поскольку ММГ имеет ограничения в выявлении злокачественных новообразований, скрытых в плотной фиброзно-железистой ткани, возникает необходимость в дополнительном скрининговом исследовании, которое может быть автоматизированным, удобным в использовании, приемлемым для пациента, воспроизводимым и надежным [5]. Результаты некоторых исследований [6] указывают, что использование скринингового 2D-УЗИ МЖ у женщин с плотной тканью молочной железы было эффективно. Однако эти результаты имеют недостаточную воспроизводимость в отношении характеристик обнаруженного образования, особенно для небольших по размеру образований [7].

Недавние исследования 3D-УЗИ показали, что использование 3D-УЗИ в дополнение к ММГ повышает точность обнаружения рака молочной железы [8, 9]. Современные аппараты 3D-УЗИ обладают такими преимуществами, как воспроизводимость, практичность с точки зрения обследования больших участков молочной железы и снижение зависимости от оператора [10]. Известно, что 2D-УЗИ молочной железы используются для мониторинга размера опухоли после неoadъювантной химиотерапии [11], современные установки 3D-УЗИ также могут быть полезны у пациентов, получающих неoadъювантную химиотерапию. Ожидается высокая воспроизводимость точной характеристики поражения с помощью 3D-УЗИ [12].

Следует изучить различные возможности 3D-УЗИ, преимущественно в сравнении со стандартным методом 2D-УЗИ, особенно с точки зрения потенциальной воспроизводимости результатов. В настоящем исследовании было решено провести сравнительное исследование 2D-УЗИ и 3D-УЗИ в определении размера и локализации образований МЖ.

Цель исследования – провести сравнительное исследование определения локализации и размера образований методами 2D- и 3D-УЗИ у женщин с плотной МЖ.

Материалы и методы

С февраля 2019 по май 2023 г. было проведено ретро-проспективное клиническое исследование. Среди исследуемых диагностических методик рассматривались 2D-УЗИ и автоматизированное 3D-УЗИ. Исследование проводили среди женщин моложе 40 лет (группа А) и женщин 40 лет и старше (группа Б). Диагностическая маммография была обязательным исследованием для пациенток 40 лет и старше. Протокол настоящего исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова № 9 от 12.10.2022 г.

Описание выборки и групп

В исследовании приняли участие 628 пациенток до 40 лет с медианой возраста 35 [Q1–Q3: 32; 37] лет; (минимальный возраст пациенток составил 20 лет), а также 655 пациенток в возрасте 40 лет и старше с медианой возраста 49 [Q1–Q3: 45; 56.5] лет (максимальный возраст составил 69 лет). Основные характеристики пациенток, прошедших исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациенток, прошедших исследование (процентная доля [95%-ный доверительный интервал])

Показатель	Группа А		Группа Б	
Репродуктивный статус				
Менопауза более пяти лет	23.885% (150/628)	[0.21; 0.27]	25.954% (170/655)	[0.23; 0.3]
Менопауза до пяти лет	21.975% (138/628)	[0.19; 0.25]	15.115% (99/655)	[0.13; 0.18]
Оперативная менопауза	0.637% (4/628)	[0; 0.02]	0% (0/655)	[0; 0.01]
Пременопауза	32.006% (201/628)	[0.28; 0.36]	35.725% (234/655)	[0.32; 0.4]
Репродуктивный возраст	21.497% (135/628)	[0.18; 0.25]	23.206% (152/655)	[0.2; 0.27]
Операции на МЖ				
Были операции	1.752% (11/628)	[0.01; 0.03]	0% (0/655)	[0; 0.01]
Не было операций	98.248% (617/628)	[0.97; 0.99]	100% (655/655)	[0.99; 1]
Прием гормональных препаратов				
Да	22.611% (142/628)	[0.19; 0.26]	18.779% (123/655)	[0.16; 0.22]
Нет	77.389% (486/628)	[0.74; 0.81]	81.221% (532/655)	[0.78; 0.84]
Наследственная предрасположенность				
Есть	39.65% (249/628)	[0.36; 0.44]	33.282% (218/655)	[0.3; 0.37]
Нет	60.35% (379/628)	[0.56; 0.64]	66.718% (437/655)	[0.63; 0.7]

Таблица 2

Результаты определения размера и количества узлов в группе пациенток до 40 лет (процентная доля [95%-ный доверительный интервал])

Показатель	2D-УЗИ	3D-УЗИ	p
Размеры узлов			
0.5–1.0 см	10.912% (79/724) [0.09; 0.13]	13.398% (97/724) [0.11; 0.16]	0.1716
1.1–1.5 см	14.641% (106/724) [0.12; 0.17]	14.503% (105/724) [0.12; 0.17]	1
1.5–2.0 см	2.762% (20/724) [0.02; 0.04]	4.282% (31/724) [0.03; 0.06]	0.154
2.1–2.5 см	0.829% (6/724) [0; 0.02]	0% (0/724) [0; 0.01]	0.04081
2.5–3.0 см	2.624% (19/724) [0.02; 0.04]	3.453% (25/724) [0.02; 0.05]	0.444
Нет	68.232% (494/724) [0.65; 0.72]	64.365% (466/724) [0.61; 0.68]	0.1333
Количество узлов			
Один	22.79% (165/724) [0.2; 0.26]	27.072% (196/724) [0.24; 0.3]	0.0484
Два	3.453% (25/724) [0.02; 0.05]	3.453% (25/724) [0.02; 0.05]	1
Три	1.867% (15/724) [0.01; 0.03]	1.657% (12/724) [0.01; 0.03]	1
Множественные	3.453% (25/724) [0.02; 0.05]	3.453% (25/724) [0.02; 0.05]	1
Не определяются	68.232% (494/724) [0.65; 0.72]	64.365% (466/724) [0.61; 0.68]	0.09484

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Описание 3D-УЗИ

В настоящем исследовании использовали трехмерную автоматизированную ультразвуковую систему Invenia (3D-УЗИ), производитель GE Healthcare (Саннивейл, Калифорния, США), 2018 года выпуска. Сканирование 3D-УЗИ было непрерывным и автоматизированным. В течение исследования женщин попросили не двигаться, не разговаривать и дышать ровно. Выполнял исследование сертифицированный персонал со средним медицинским образованием.

После завершения сбора данных ультразвуковой системой весь массив передавался на специальную рабочую станцию для интерпретации. Оценку изображений 3D-УЗИ выполнял врач ультразвуковой диагностики со стажем работы более семи лет. Фиксировалось общее время, необходимое для подготовки пациента и получения 3D-УЗИ.

Описание маммографии

Пациентки прошли двухпроекционную цифровую маммографию (в медиолатеральной косой и краниокаудальной проекции) обеих МЖ. Маммографию также выполняли женщинам моложе 40 лет в случае положительного семейного или личного анамнеза (рак молочной железы) с использованием оборудования Planmed Clarity 3D с функцией томосинтеза (Финляндия). Оценку изображений проводил рентгенолог со стажем работы более 10 лет.

Описание УЗИ

УЗИ выполняли два врача ультразвуковой диагностики со стажем работы более семи лет с использованием устройств для проведения 2D-УЗИ: GE LOGIQS 8 (GE Medical Systems, Милуоки, Висконсин, США), Toshiba Aplio 300 (Canon, Япония) – ультразвуковые системы экспертного класса.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistics 12 (StatSoft Inc., США). Для определения числа наблюдений при каждом типе воздействия в каждой группе производили расчет мощности пропорций при уровне значимости 95%. Для описания количественных показателей проводили оценку на нормальность распределения, в качестве метода использовали критерий Шапиро – Уилка. Пере-

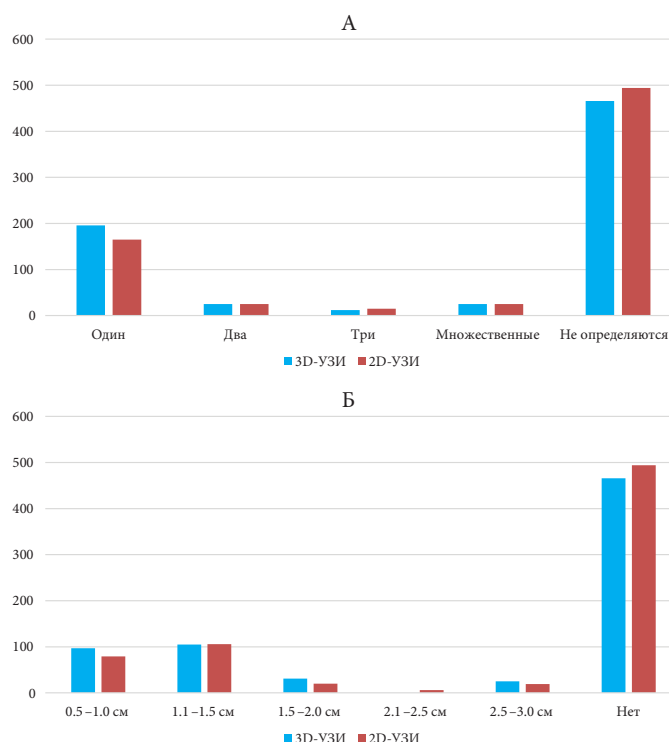


Рис. 1. Результаты определения размера (А) и количества узлов (Б) в группе пациенток до 40 лет

менные, имеющие нормальное распределение, описывали как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Результаты

Группа пациенток до 40 лет

Основные результаты исследования в группе пациенток до 40 лет представлены в табл. 2 и на рис. 1. По показателю «размер узлов» статистически значимой разницы не было

Таблица 3

Результаты определения размера и количества узлов в группе пациенток 40 лет и старше (процентная доля [95%-ный доверительный интервал])

Показатель	2D-УЗИ		ММГ		3D-УЗИ	
Размеры узлов						
0.5–1.0 см	11.45% (75/655)	[0.09; 0.14]	5.649% (37/655)	[0.04; 0.08]	10.534% (69/655)	[0.08; 0.13]
1.1–1.5 см	11.45% (75/655)	[0.09; 0.14]	5.954% (39/655)	[0.04; 0.08]	11.908% (78/655)	[0.1; 0.15]
1.5–2.0 см	7.481% (49/655)	[0.06; 0.1]	5.344% (35/655)	[0.04; 0.07]	8.55% (56/655)	[0.07; 0.11]
2.1–2.5 см	3.511% (23/655)	[0.02; 0.05]	1.832% (12/655)	[0.01; 0.03]	2.443% (16/655)	[0.01; 0.04]
2.5–3.0 см	4.122% (27/655)	[0.03; 0.06]	1.985% (13/655)	[0.01; 0.03]	4.58% (30/655)	[0.03; 0.07]
Более 3 см	0.458% (3/655)	[0; 0.01]	1.985% (13/655)	[0.01; 0.03]	0.458% (3/655)	[0; 0.01]
Количество узлов						
Один	31.756% (212/655)	[0.28; 0.35]	21.570% (143/655)	[0.18; 0.25]	32.018% (212/655)	[0.28; 0.35]
Два	4.58% (30/655)	[0.03; 0.07]	0.458% (3/655)	[0; 0.01]	3.511% (23/655)	[0.02; 0.05]
Три	0.458% (3/655)	[0; 0.01]	0% (0/655)	[0; 0.01]	1.069% (7/655)	[0; 0.02]
Множественные	1.069% (7/655)	[0; 0.02]	0.458% (3/655)	[0; 0.01]	1.527% (10/655)	[0.01; 0.03]
Не определяются	61.527% (403/655)	[0.59; 0.66]	77.252% (506/655)	[0.74; 0.81]	61.527% (403/655)	[0.58; 0.66]

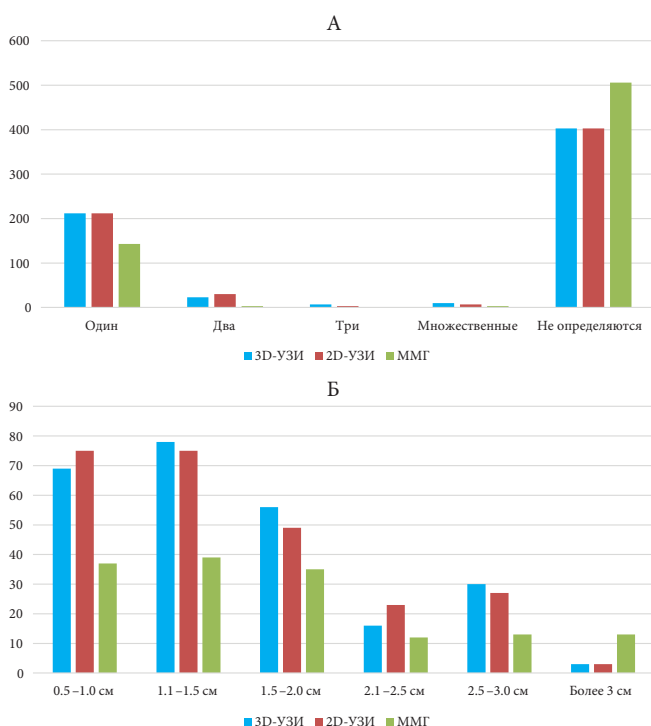


Рис. 2. Результаты определения размера (А) и количества узлов (Б) в группе пациенток 40 лет и старше

выявлено, кроме размера 2.1–2.5 см ($p = 0.04081$), только при применении метода 2D-УЗИ были обнаружены узлы указанных размеров. По показателю «количество узлов» выявлена статистически значимая разница по одиночным узлам в пользу метода 3D-УЗИ ($p = 0.0484$).

Группа пациенток 40 лет и старше

При сравнении методов 2D-УЗИ и 3D-УЗИ в возрастной категории 40 лет и старше не было выявлено разницы ни по количеству узлов, ни по размерам узлов.

При сравнении методов 2D-УЗИ и ММГ выявлена статистически значимая разница в пользу УЗИ в выявлении

размеров 0.5–1.0 см ($p = 0.00025$), 1.1–1.5 см ($p = 0.0006$), 2.5–3.0 см ($p = 0.036$) и в пользу ММГ при размерах более 3 см ($p = 0.023$). Найдена разница при сравнении этих методов в пользу 2D-УЗИ при обнаружении одного узла ($p < 0.0001$), двух узлов ($p < 0.0001$) и нахождении узлов в целом ($p < 0.0001$).

При сравнении методов 3D-УЗИ и ММГ выявлена статистически значимая разница в пользу УЗИ в выявлении размеров 0.5–1.0 см ($p = 0.001685$), 1.1–1.5 см ($p = 0.000232$), 1.5–2.0 см ($p = 0.02975$), 2.5–3.0 см ($p = 0.0131$) и в пользу ММГ при размерах более 3 см ($p = 0.02358$).

Также найдена разница при сравнении этих методов в пользу 3D-УЗИ при обнаружении одного узла ($p = 0.00016$), двух узлов ($p < 0.0001$), трех узлов ($p = 0.02297$) и нахождении узлов в целом ($p < 0.0001$).

Результаты исследования в группе пациенток 40 лет и старше представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Обсуждение

На сегодняшний день 3D-УЗИ рассматривается как дополнительный инструмент скрининга с изучением его возможностей по сравнению с 2D-УЗИ [13]. Конечной целью успешной программы скрининга является раннее выявление рака молочной железы [14].

3D-УЗИ имеет потенциал использования в качестве рутинной скрининговой методики. Кроме того, описание доброкачественных образований не менее важно. В нашем исследовании мы обнаружили высокую надежность определения размеров и количества образований. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что 3D-УЗИ обеспечивает воспроизводимые изображения, а последующее наблюдение пациенток как с доброкачественными, так и со злокачественными образованиями эффективно с помощью данной методики [15].

Н. Chen и коллеги в 2021 г. [16] выявили соответствие между 3D-УЗИ и 2D-УЗИ в случаях злокачественных поражений молочной железы. 3D-УЗИ может служить эффективным инструментом для оценки распространенности опухоли при раке молочной железы со степенью точности, аналогичной 2D-УЗИ и большей, чем

ММГ, что в целом совпадает с полученной нами картиной, однако в исследовании Н. Chen рассматривались злокачественные образования.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что методы УЗИ эффективны и сопоставимы между собой для определения малых размеров образований, что согласуется с результатами других исследований [17, 18].

Дальнейшие исследования с использованием этого метода должны попадать в системные программы скрининга с охватом большего количества центров и специалистов, предоставляя информацию об эффективности метода и экономической выгоде от его использования на рутинной основе.

Выводы

1. Изучаемые методы 3D-УЗИ и 2D-УЗИ лучше выявляют образования менее 2 см в сравнении с ММГ, в то время как в сравнении между собой УЗ-методы не имеют разницы в определении размера и количества очагов.
2. Метод 3D-УЗИ имеет улучшенную визуализацию мультицентричных и мультифокальных очагов, участков нарушения архитектоники, а также возможность более точного оперативного планирования благодаря уникальному коронарному срезу.
3. При использовании метода 3D-УЗИ в сравнении с 2D-УЗИ более четко визуализируются размеры и локализация образований благодаря автоматическому определению расстояния от соска и от кожи.
4. Метод 3D-УЗИ позволяет проводить повторный анализ данных благодаря возможности архивного хранения и возможности сопоставлять размеры очагов при динамическом наблюдении и на фоне неoadъювантного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Barba D. et al. Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know // Critical reviews in oncology/hematology. – 2021. – V. 157. – P. 103174.
2. Alshehri A. et al. Breast Cancer diagnosis using artificial intelligence approaches: a systematic literature review // Intelligent Automation & Soft Computing. – 2023. – V. 37. – No 1. – P. 939 – 970. DOI: 10.32604/iasc.2023.037096.
3. Joshi P. et al. Performance evaluation of digital mammography, digital breast tomosynthesis and ultrasound in the detection of breast cancer using pathology as gold standard: an institutional experience // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2022. – V. 53. – P. 1–11.
4. Holm J. et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. – 2020.
5. Vourtsis A. et al. Breast density implications and supplemental screening // European radiology. – 2019. – V. 29. – P. 1762–1777.
6. Dileep G. et al. Artificial intelligence in breast cancer screening and diagnosis // Cureus. – 2022. – V. 14. – No 10.
7. Iranmakani S. et al. A review of various modalities in breast imaging: technical aspects and clinical outcomes // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2020. – V. 51. – P. 1–22.
8. Гаранина А.Э. и др. Современные методы визуализации образований молочных желез (обзорная статья) // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2023. – Т. 6. – № 3. – С. 41–48. [Garanina A.E. et al. Modern methods of imaging of breast neoplasms (literature review) // Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. – 2023. – V. 6. – No 3. – P. 41–48. In Russian]. DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-3-41-48.
9. Литвинова С.П. и др. Поиск новых решений ультразвуковой диагностики рака молочной железы // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 4 (124). – С. 20–28. [Litvinova S.P. et al. New solutions search for mammary gland cancer ultrasonic diagnostics // Siberian Medical Review. – 2020. – No 4 (124). – P. 20–28. In Russian]
10. Vourtsis A. Three-dimensional automated breast ultrasound: technical aspects and first results // Diagnostic and interventional imaging. – 2019. – V. 100. – No 10. – P. 579–592.
11. Zheng D. et al. Overview of artificial intelligence in breast cancer medical imaging // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – V. 12. – No 2. – P. 419.
12. Villa-Camacho J.C. et al. Artificial intelligence for breast US // Journal of Breast Imaging. – 2023. – V. 5. – No 1. – P. 11–20.
13. Autier P. et al. Effect of screening mammography on the risk of breast cancer death and of all-cause death: A systematic review with meta-analysis of cohort studies // Journal of Clinical Epidemiology. – 2024. – P. 111426.
14. Dan Q. et al. Ultrasound for breast cancer screening in resource-limited settings: current practice and future directions // Cancers. – 2023. – V. 15. – No 7. – C. 2112.
15. Boca I. et al. Pros and cons for automated breast ultrasound (ABUS): a narrative review // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – V. 11. – No 8. – P. 703.
16. Chen H. et al. Dependability of automated breast ultrasound (ABUS) in assessing breast imaging reporting and data system (BI-RADS) category and size of malignant breast lesions compared with handheld ultrasound (HHUS) and mammography (MG) // International Journal of General Medicine. – 2021. – P. 9193–9202.
17. Mostafa A.A.E. et al. Automated breast ultrasound (ABUS) as a screening tool: initial experience // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2019. – V. 50. – P. 1–6.
18. Dar R.A. et al. Breast cancer detection using deep learning: Datasets, methods, and challenges ahead // Computers in biology and medicine. – 2022. – V. 149. – P. 106073.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

М.С. Петрова¹, В.А. Бадтиева², А.Ю. Прокопьев^{3*}

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

² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы, Москва

³ Управление делами Президента Российской Федерации, Москва

THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING (ICF) TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF SANATORIUM CARE OF PATIENTS WHO SURVIVED – NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

M.S. Petrova¹, V.A. Badtieva², A.Yu. Prokopyev^{3*}

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

² Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

³ Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: prokopew@mail.ru

Аннотация

Проведен анализ данных 463 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, с целью оценки эффективности программ реабилитации в условиях санаторно-курортных организаций с применением Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья. Для оценки динамики состояния данной категории пациентов был выбран домен, характеризующий в первую очередь функцию дыхательной системы. В зависимости от полиморфизма жалоб и выраженности нарушения функций нами был разработан и предложен к использованию набор доменов. По результатам проведенного исследования выявлено, что использование выбранного набора доменов позволяет валидизировать подход к оценке клинической эффективности восстановительных программ санаторно-курортного лечения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, санаторно-курортное лечение, международная классификация функционирования, домен.

Abstract

Case-histories of 463 patients who had survived new coronavirus infection COVID-19 were selected and analyzed in the study using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), so as to assess the effectiveness of rehabilitation programs applied in sanatoriums. To assess the dynamics in patients' state, the authors have chosen a domain that primarily characterizes the function of the respiratory system. Depending on the complaint polymorphism and dysfunction severity, they have developed and proposed a set of domains for use. The findings obtained have shown that application of the selected set of domains allows to validate an approach to the evaluation of clinical effectiveness of rehabilitation programs for sanatorium care of patients who have survived new coronavirus infection COVID-19.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, sanatorium care, International Classification of Functioning (ICF), domain.

Ссылка для цитирования: Петрова М.С., Бадтиева В.А., Прокопьев А.Ю. Применение Международной классификации функционирования для оценки эффективности санаторно-курортного лечения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 44–47.

В данном исследовании наряду с контрольным списком регистрации основных категорий функционирования и оценки состояния пациентов, перенесших COVID-19, на этапе санаторно-курортного лечения использовали Международную классификацию функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Методически данный подход максимально приближен к возможности его практического применения в санаторно-курортных организациях [1], а также позволяет использовать уже существующие базы данных проведенных научно-исследовательских работ [2–4], в т.ч. по оценке эффективности применения реабилитационных программ или применяемых в лечении методов или факторов [5–8].

Нами для оценки динамики состояния данной категории пациентов был выбран домен, характеризующий в первую очередь функцию дыхательной системы. В связи с тем, что проводимые в санатории реабилитационные мероприятия для пациентов, перенесших COVID-19, практически не влияют на состояние структуры органов в контексте данной классификации, мы отказались от анализа по шкале «структуры организма» (анатомические части организма, такие как органы, конечности и их компоненты). Личностные факторы, активность, участие в социальной жизни и влияние окружающей среды на состояние данной категории пациентов исследовали с помощью валидизированных опросников качества жизни

и других психологических методик (опросников). С целью всесторонней оценки эффективности использования реабилитационных программ для пациентов, перенесших COVID-19, необходимо четко сформулировать перечень доменов четвертого уровня по МКФ. Методики, применяемые для оценки степени нарушения функции, должны давать данные о конкретных четко контролируемых параметрах.

При формулировании алгоритма оценки эффективности и качества санаторно-курортного лечения у пациентов, перенесших COVID-19, с использованием основных категорий Международной классификации функционирования, нами был оценен ряд показателей, входящих в разделы четвертого и пятого домена «функции организма». Так, в четвертом разделе МКФ, включающем нарушения функций сердечно-сосудистой системы, крови, иммунной и дыхательной систем, мы использовали блоки, посвященные функции дыхательной системы:

- функции дыхательной системы (b440–b449);
- дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем (b450–b469).

Выраженность нарушения функции и количественную оценку уровня здоровья определяли по кодировке в МКФ, отражающей степень или величину нарушения: 0 – нет ухудшений (отсутствуют, ничтожные и т.д.); 1 – легкие ухудшения (слабые, незначительные и т.д.); 2 – умеренные ухудшения (средние, значимые и т.д.); 3 – тяжелые нарушения (интенсивные, сильные и т.д.); 4 – абсолютные нарушения (полные и т.д.).

На настоящем этапе был проведен анализ данных 463 пациентов, участвующих в исследовании.

Для анализа динамики измененных функций у пациентов, перенесших COVID-19, при поступлении на реабилитацию и в конце периода пребывания в санатории были отобраны и проанализированы домены из МКФ, приведенные ниже:

- b440 Функции дыхания. Функции вдоха воздуха в легкие, газообмена между воздухом и кровью и выдоха воздуха (частота (темп), ритм и глубина дыхания);
- b450 Дополнительные дыхательные функции. Дополнительные функции, связанные с дыханием (кашель, чихание и др.);
- b455 Функции толерантности к физической нагрузке. Функции резерва выносливости дыхательной и сердечно-сосудистой систем при физических нагрузках (физическая выносливость, аэробный резерв, переносимость нагрузки и утомляемости);
- b460 Ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем (одышка, жалобы на затрудненное дыхание);
- b530 Функции сохранения массы тела. Функции сохранения соответствующей массы тела (функции сохранения нормального роста-весового индекса).

На основании вышеизложенного методология оценки эффективности и качества санаторно-курортного лечения у пациентов, перенесших COVID-19, состояла в последовательном проведении анализа динамики выраженности нарушений функции органов по МКФ, а также клинических, функциональных и психоэмоциональных тестирований, характеризующих состояние пациента. Для части показателей существуют градации выраженности нарушений функции, аналогичные применяемым в МКФ.

Для достижения целей восстановления пациентов независимо от нозологии следует последовательно двигаться к улучшению общего состояния с помощью уменьшения выраженности остаточных явлений основного заболевания и увеличения толерантности к физической нагрузке. При необходимости важно решать узкие задачи, которые в случае с пациентами,

перенесшими COVID-19, зависят от полиморфизма жалоб и варианта развития постковидного синдрома. Набор доменов по МКФ и других показателей, характеризующих динамику состояния пациентов, перенесших COVID-19, использованный в настоящем исследовании для оценки качества санаторно-курортного лечения, представлен в табл. 1.

Динамику доменов по МКФ оценивали по следующему алгоритму:

1. Каждый из параметров, входящих в определенный домен, оценивали в баллах от изменения отсутствуют (0 баллов) до изменения резко выражены (4 балла).
2. Суммарную оценку домена четвертого уровня рассчитывали как среднее арифметическое полученных оценок по всем параметрам, входящим в этот домен; если данные о каком-то из параметров данного домена отсутствовали, то он исключался из расчета.

Состояние пациентов, перенесших COVID-19, до и после проведенного санаторно-курортного лечения оценивали с использованием данной методологии. При поступлении в санаторно-курортную организацию на реабилитацию значения доменов b4402, b450, b4550, b4551 и b460, описывающих клиническое состояние пациентов, включающее жалобы со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, данные осмотра и тестирования переносимости физической нагрузки, были повышены и свидетельствовали об умеренном нарушении функций. Домены b4408 и b530 имели незначительное отклонение от нормального уровня.

На рис. 1 и 2 приведены данные динамики доменов по МКФ, описывающих клиническое состояние пациентов в процессе санаторно-курортного этапа реабилитации, где: b4402 – функции, связанные с объемом расширения легких при дыхании; b450 – дополнительные дыхательные функции; b4550 – функции, связанные с общим уровнем толерантности или переносимости физической нагрузки; b4551 – аэробный резерв; b460 – ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем; b4408 – функции дыхания, другие уточненные; b530 – функции сохранения массы тела.

Данные о динамике доменов по МКФ подтверждают, что отмечается положительная динамика в состоянии данной группы пациентов после проведения реабилитации в условиях санаторно-курортной организации. Это выражалось в улучшении общего самочувствия, уменьшении количества жалоб и улучшении показателей функционального тестиро-

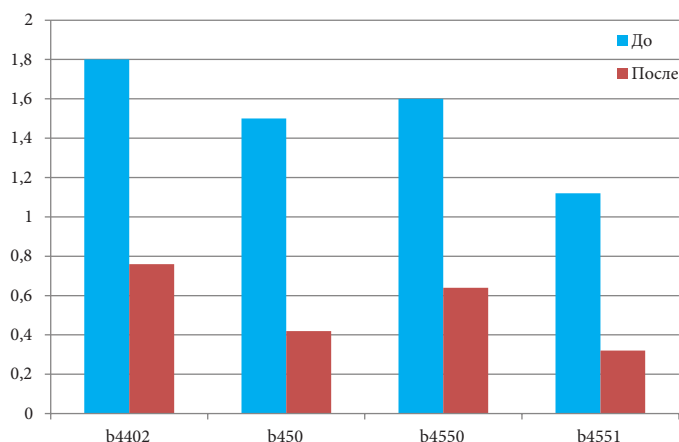


Рис. 1. Значения доменов по МКФ, описывающих клиническое состояние пациентов, до и после санаторно-курортного лечения (домены b4402, b450, b4550, b4551)

Таблица 1

Перечень показателей основных физиологических функций у пациентов, перенесших COVID-19, и градации их диапазонов, использованные для оценки качества санаторно-курортного лечения

Код домена второго уровня и его описание по МКФ	Код домена четвертого уровня и его описание по МКФ	Параметр, единица измерения	Диапазон значений параметра, соответствующий нарушению функции	Характеристика градаций, соответствующая данному диапазону значений, баллы
b440 Функция дыхания	b4402 Функции, связанные с объемом расширения легких при дыхании	ЖЕЛ, %	81–100	0
			61–80	1
			51–60	2
			36–49	3
			≤ 35	4
	b4408 Функции дыхания, другие уточненные	Приступы удушья	Отсутствуют	0
			Слабовыраженный	1
			Умеренно выраженный	2
			Значительно выраженный	3
			Резко выраженный	4
b450 Дополнительные дыхательные функции		Частота кашля	Нет	0
			Единичные эпизоды	1
			Редкие проявления в течение суток	2
			Частые проявления в течение суток	3
			Постоянный в течение всех суток	4
		Выраженность кашля	Нет	0
			Незначительный	1
			Сильный	2
			Навязчивый	3
			Приступообразный	4
		Вязкость мокроты	Нет	0
			Мокрота отходит легко	1
			Мокрота отходит с трудом	2
			Мокрота отходит при сильном кашле	3
			Мокрота не отходит	4
b455 Функции толерантности к физической нагрузке	b4550 Физические возможности	Тест с шести-минутной ходьбой (м)	Более 551	0
			От 426 до 550	1
			От 301 до 425	2
			От 151 до 300	3
			Менее 150	4
	b4551 Степень нагрузки, которую может выполнять пациент без одышки	Физическая активность днем	Не ограничена	0
			Появление дискомфорта только при физической нагрузке	1
			Появление дискомфорта при повседневных действиях	2
			Невозможность выполнения повседневных действий из-за дискомфорта	3
			Появление дискомфорта даже при одевании, раздевании	4
b460 Ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем		Одышка	Отсутствует	0
			Незначительная при значительной физической нагрузке	1
			Умеренная при умеренной физической нагрузке	2
			Значительная при минимальной физической нагрузке	3
			Резко выражена в покое	4
		Жалобы на затрудненное дыхание	Нет	0
			Слабо выражено	1
			Умеренно выражено	2
			Значительно выражено	3
			Резко выражено	4
b530 Функции сохранения массы тела		ИМТ (кг/м ²)	19.00–24.99 Нормальный вес	0
			25.00–29.99 Умеренно избыточная масса тела	1
			30.00–34.99 (ожирение I степени) или 17.00–18.99 (небольшой дефицит массы)	2
			34.99–40.00 (ожирение II степени) или 14.99–17.00 (умеренный дефицит массы)	3
			Более 40.00 (ожирение III степени) или менее 15.00 (выраженный дефицит массы)	4

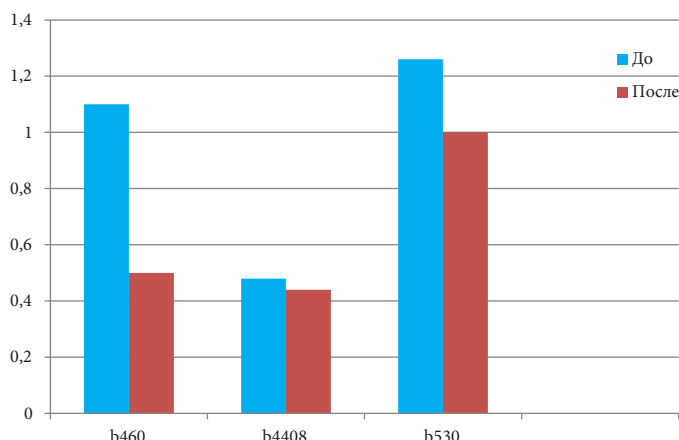


Рис. 2. Значения доменов по МКФ, описывающих клиническое состояние пациентов, до и после санаторно-курортного лечения (домены b460, b4408, b530)

вания, уменьшении выраженности клинических симптомов (жалоб) и др.

После проведения санаторно-курортного этапа реабилитации у пациентов, перенесших COVID-19, произошли следующие изменения: статистически значимо ($p < 0.0001$) снизились значения доменов, отражающих состояние функции дыхательной системы (b4402, b450 и b460). Также достоверно уменьшился уровень доменов b4550 и b4551, отражающих рост переносимости физической активности.

Таким образом, предложенный в настоящем исследовании комплексный подход к оценке эффективности и качества санаторно-курортного лечения у пациентов, перенесших COVID-19, по динамике жалоб, опросу пациентов при выписке и отслеживанию изменений в отобранных функциональных доменах по МКФ и методология их оценки является легитимным для данной группы пациентов. Предложенный подход обладает значительным потенциалом для последующего развития, так как методика, применяемая в МКФ, является унифицированной, стандартизированной и позволяет использовать ее для описания показателей уровня здоровья и показателей, связанных со здоровьем.

Литература

1. Дудченко Л.Ш. и др. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких с использованием критериев Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 90–95. [Dudchenko L.Sh. et al. Evaluation of the effectiveness of spa and resort medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease using the criteria of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health // Bulletin of Physiotherapy and Balneology. – 2020. – V. 26. – No 4. – P. 90–95. In Russian].
2. Афанасьева В.В. и др. Современный подход к оценке эффективности программы респираторной реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29. – № 4. – С. 82–88. [Afanasyeva V.V. et al. Modern approach to assessing the effectiveness of the respiratory rehabilitation program for patients after suffering the new coronavirus

infection COVID-19 // Scientific notes of Pavlov State Medical University. – 2022. – V. 29. – No 4. – P. 82–88. In Russian].

3. Дудченко Л.Ш. и др. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при медицинской реабилитации больных после COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 85. – С. 78–83. [Dudchenko L.Sh. et al. Application of the International Classification of Functioning, Disability, and Health in Medical Rehabilitation of Patients after COVID-19 // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. – 2022. – No 85. – P. 78–83. In Russian].
4. Яновский Т.С. и др. Использование вегетативно-резонансного физио-диагностического исследования в оценке функционального состояния реабилитантов по критериям Международной классификации функционирования // Курортная медицина. – 2021. – № 2. – С. 116–120. [Yanovsky T.S. et al. Use of vegetative-resonance physiodiagnostic research in assessing the functional state of rehabilitants according to the criteria of the International Classification of Functioning // Spa Medicine. – 2021. – No 2. – P. 116–120. In Russian].
5. Иксанов Х.В. и др. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья приоритетная основа разработки и реализации реабилитационных мероприятий // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2018. – № 1. – С. 15–24. [Iksanov H.V. et al. International classification of functioning, limitations of life activity and health priority basis for development and implementation of rehabilitation measures // Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry. – 2018. – No 1. – P. 15–24. In Russian].
6. Афанасьева В.В. и др. Применение категорий Международной классификации функционирования при организации медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 26–36. [Afanasyeva V.V. et al. Application of categories of the International Classification of Functioning in organizing medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Scientific Notes of I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2020. – V. 27. – No 1. – P. 26–36. In Russian].
7. Алексеик А.И. и др. Реабилитация после перенесенной инфекции COVID-19 с использованием категорий Международной классификации функционирования (МКФ) // Вопросы устойчивого развития общества. – 2020. – № 9. – С. 488–498. [Alekseik A.I. et al. Rehabilitation after COVID-19 infection using the categories of the International Classification of Functioning (ICF) // Issues of sustainable development of society. – 2020. – No 9. – P. 488–498. In Russian].
8. Незнанов Н.Г. и др. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств, регистрируемых в период пандемии COVID-19. – 2021. [Neznanov N.G. et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of mental disorders registered during the COVID-19 pandemic. – 2021. In Russian].

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ

Е.В. Донцова^{1*}, Л.А. Новикова¹, И.И. Иванова², А.В. Чернов¹, О.С. Саурина¹, В.Г. Донцов¹,
Н.И. Остроушко¹, Л.Н. Борзунова¹, А.А. Бахметьев¹, Ю.Н. Быкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

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

AN INTEGRATED APPROACH TO IMPROVE TREATMENT OF PATIENTS WITH TRUE ECZEMA

E.V. Dontsova^{1*}, L.A. Novikova¹, I.I. Ivanova², A.V. Chernov¹, O.S. Saurina¹, V.G. Dontsov¹, N.I. Ostroushko¹,
L.N. Borzunova¹, A.A. Bakhmetyev¹, Yu.N. Bykova¹

¹ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

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

*E-mail: ledn89@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – разработка и апробация комплексного подхода к лечению больных истинной экземой с применением имунофана (Им) и надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК). **Материалы и методы.** В четырех группах больных истинной экземой проводили сравнительную оценку эффективности стандартной медикаментозной терапии (Ст), Ст в сочетании с имунофаном (курс из 20 инъекций по 45 мкг в сутки), Ст с курсом НЛОК (20 процедур), Им + НЛОК + Ст. **Результаты.** Комплексная программа лечения способствовала снижению уровней провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 8, 18, 31 на 55.5, 54.6 и 55.4% соответственно ($p < 0.001$ для всех показателей) на фоне увеличения уровня ИЛ-4 крови – на 61.6% ($p < 0.001$), повышению в крови уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) – на 28.2% ($p < 0.001$), кортизола – на 37.2% ($p < 0.001$), β-эндорфина – на 63.1% ($p < 0.001$), снижению уровней личностной тревожности (Лт) – на 50.7% ($p < 0.001$) и реактивной тревожности (Рт) – на 53.2% ($p < 0.001$), что превышает терапевтические эффекты каждой из входящих в лечебный комплекс методик. Клиническая эффективность комплексной терапии характеризуется снижением показателя EASI (Eczema Area and Severity Index) на 76.5%. **Заключение.** Продemonстрировано явное преимущество комплексной терапии (Им + НЛОК + Ст) перед отдельными методиками, входящими в лечебную программу, о чем свидетельствовало более выраженное снижение концентрации в крови ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-31 на фоне повышения уровня ИЛ-4, АКТГ, кортизола и β-эндорфина, уменьшение выраженности личностной и реактивной тревожностей, самое значительное снижение индекса EASI и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: истинная экзема, имунофан, лазерное облучение крови.

Abstract

Purpose. To develop and test an integrated approach to the treatment of patients with true eczema using imunofan (Im) and intravenous laser blood irradiation (ILBI). **Materials and methods.** To compare the effectiveness of various techniques, the patients were divided into four groups: standard drug therapy (Ct); Ct in combination with imunofan (20 injections of 45 mcg per day); Ct with ILBI (20 sessions); Im+ ILBI+ Ct. **Results.** The comprehensive management program promoted the decrease of proinflammatory IL-8, -18, -31 by 55.5%, 54.6%, and 55.4% respectively ($p < 0.001$ for all parameters). At the same time, the researchers registered the increase of blood IL-4 levels by 61.6% ($p < 0.001$), ACTH by 28.2% ($p < 0.001$), cortisol by 37.2% ($p < 0.001$), β-endorphin by 63.1% ($p < 0.001$). The researchers also registered the decrease in personal anxiety (Pa) by 50.7% ($p < 0.001$) and reactive anxiety (Ra) by 53.2% ($p < 0.001$) which was larger than the therapeutic effect of each separate technique included into the curative complex. The clinical effectiveness of complex therapy is characterized by the decrease of Eczema Area and Severity Index (EASI) by 76.5%. **Conclusion.** A clear advantage of the applied comprehensive therapy (Im+ILBI+Ct) over separate techniques, which were included in the treatment program, has been demonstrated. Besides, the researchers also registered more pronounced decrease in blood concentrations of IL-8, -18, -31 and more increased levels of IL-4, ACTH, cortisol and β-endorphin. In addition, patients demonstrated less severe index of personal and reactive anxiety, the most significant decrease in EASI index and the improved quality of life.

Keywords: true eczema, imunofan, laser light blood irradiation.

Ссылка для цитирования: Донцова Е.В., Новикова Л.А., Иванова И.И., Чернов А.В., Саурина О.С., Донцов В.Г., Остроушко Н.И., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А., Быкова Ю.Н. Комплексный подход к повышению эффективности лечения больных истинной экземой. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 48–53.

Введение

Недостаточная эффективность традиционных методов лечения экземы, проявляющаяся низкой частотой клинического выздоровления, частыми рецидивами и короткими ремиссия-

ми, а также присущие этому заболеванию нарушения иммунологической реактивности, нейропсихической и гормональной сфер побуждают к поиску патогенетически обоснованных, высокоэффективных средств и методов терапии экземы.

В связи с этим перспективным представляется использование в комплексном лечении больных фармакологических препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, к числу которых относится имунофан, обладающий широким спектром фармакологической активности [1]. Новые возможности в лечении истинной экземы открывает также использование немедикаментозных физических методов лечения, к числу которых относится низкоинтенсивное лазерное излучение, различные варианты которого с избирательными эффектами в отношении кожных структур успешно применяются в современной дерматологической практике [2]. Перспективными могут быть терапевтические методы, основанные на комбинированном применении препарата имунофан и надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК), эффективность которых до сих пор остается неизученной.

Цель исследования – разработка и апробация комплексного подхода к повышению эффективности лечения больных истинной экземой с применением имунофана и НЛОК.

Материалы и методы

В исследование включено 132 больных, страдающих истинной экземой (средний возраст – 42.3 ± 4.91 лет (мужчин – 59, женщин – 73)). Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз истинной экземы, среднетяжелая клиническая форма, возраст старше 18 лет, торпидное течение, информированное добровольное согласие; критерии исключения: наличие в период исследования острых инфекционных заболеваний, имеющаяся соматическая патология в стадии декомпенсации, психические расстройства и заболевания, беременность.

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ №3/2024 от 15.04.2024. Исследование проведено в соответствии с научными и этическими нормами научных медицинских исследований.

Тяжесть экземы оценивали с помощью индекса EASI (Eczema Area and Severity Index), предложенного J.M. Hanifin с соавт. в 2001 г.

Все пациенты в зависимости от используемых методов лечения случайным образом были разделены на четыре группы. В первую группу вошли 33 пациента, которые получали только стандартную медикаментозную терапию (Ст), включающую, согласно клиническим рекомендациям [3], антигистаминные препараты, энтеросорбенты, местное лечение. Во второй группе ($n = 34$) пациенты получали в дополнение к Ст имунофан (Им). Пациентам третьей группы ($n = 33$) проводили Ст в сочетании с курсом НЛОК.

Пациенты четвертой группы ($n = 32$) получали в комплексе со Ст одновременно и Им, и сеансы НЛОК.

Имунофан назначали внутримышечно ежедневно, один раз в сутки, в дозе 45 мкг. Курс лечения составил 20 инъекций. Для проведения НЛОК использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» (Россия). Применяли модифицированную методику «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009) с использованием излучающей головки «КЛ-ВЛОК-405» с мощностью на конце световода 2.5 мВт и длиной волны 0,63 мкм. Курс терапии предусматривал 20 процедур по 30 минут ежедневно.

Определение содержания интерлейкинов (ИЛ) 4, 8, 18, 31 в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном ридере «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием моноклональных антител производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в плазме крови определяли методом иммунохемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Immulite 2000 с использованием реагентов производства компании Siemens (Германия). Концентрацию β -эндорфина в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием реактивов компании Peninsula Laboratories (США).

Личностную и реактивную тревожность (Лт, Рт) исследовали по методике Ч.Д. Спилбергера и соавт. (1970), адаптированной на русском языке Ю.Л. Ханиным (1976) [4]. Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов использовали дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) – русифицированный вариант Finlay Dermatology Life Quality Index [5].

Клинико-лабораторное исследование проводили до начала лечения, через один месяц и спустя три месяца от начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде Me (25%; 75%) (медиана, верхняя и нижняя квартили). Сравнение выборок проводили с применением критерия Манна – Уитни (для независимых групп) и критерия Уилкоксона (для зависимых групп). Корреляционный анализ осуществляли с использованием непараметрического критерия Спирмена. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты

Для оценки клинической эффективности лечения пациентов с истинной экземой использовалась динамика индекса EASI (табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентрации EASI при разных методах лечения больных с истинной экземой (баллы)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	20.8 [19.7; 21.9]	16.2 [14.78; 17.6]	15.8 [14.7; 17.3]	< 0.001	0.22
Им + Ст	21.2 [19.8; 22.1]	12.7 [11.5; 14.0]	12.3 [11.5; 13.5]	< 0.001	0.2
НЛОК + Ст	20.4 [19.2; 21.5]	8.48 [6.96; 9.41]	8.89 [7.86; 9.53]	< 0.001	0.29
Им + НЛОК + Ст	20.2 [19.5; 21.4]	4.75 [3.75; 5.99]	4.59 [3.98; 5.65]	< 0.001	0.95

Примечание. Здесь и далее – в таблицах: р 1–2 – сравнение показателей через один месяц от начала лечения с показателями до лечения, р 2–3 – сравнение показателей через три месяца от начала лечения с показателями через один месяц от начала лечения.

Таблица 2

Динамика концентрации ИЛ-8 в крови при разных методах лечения (пг/мл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	29.3 [28.0; 30.3]	28.6 [26.7; 29.6]	29.5 [28.0; 30.3]	0.15	0.21
Им + Ст	29.1 [28.2; 29.8]	21.7 [20.2; 23.6]	22.2 [21.1; 23.6]	< 0.001	0.23
НЛОК + Ст	28.6 [28.0; 30.1]	17.3 [16.1; 18.1]	16.8 [15.8; 18.3]	< 0.001	0.27
Им + НЛОК + Ст	29.4 [28.55; 30.0]	13.09 [11.5; 13.9]	13.5 [12.5; 14.3]	< 0.001	0.12

Таблица 3

Динамика концентрации ИЛ-18 в крови при разных методах лечения (пг/мл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	487 [481; 492]	474 [469; 482]	465 [457; 471]	0.13	0.31
Им + Ст	487 [481; 494]	342 [337; 345]	338 [332; 344]	< 0.001	0.17
НЛОК + Ст	486 [481; 490]	271 [266; 274]	284 [280; 287]	< 0.001	0.19
Им + НЛОК + Ст	486 [480; 491]	220 [213; 226]	218 [211; 223]	< 0.001	0.20

Таблица 4

Динамика концентрации ИЛ-31 в крови при разных методах лечения (пг/мл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	130.3 [128.47; 136.9]	130.07 [123.23; 134.46]	124.95 [118.75; 130.64]	0.22	0.35
Им + Ст	134.99 [127.74; 137.85]	96.35 [91.04; 98.62]	95.55 [90.24; 97.84]	< 0.001	0.38
НЛОК + Ст	134.52 [126.63; 135.82]	80.35 [74.7; 84.74]	81.95 [76.88; 84.06]	< 0.001	0.47
Им + НЛОК + Ст	134.7 [127.78; 136.67]	60.08 [55.2; 67.73]	60.8 [58.21; 66.01]	< 0.001	0.43

В группе Ст показатель EASI через один месяц от начала лечения снизился в 1.28 раза. В группе больных, получавших дополнительно Им, значение EASI снизилось через один месяц от начала лечения более значительно – в 1.7 раза. В группе больных, получавших НЛОК, величина EASI через один месяц уменьшилась в 2.4 раза. В группе комбинированной терапии (Им + НЛОК + Ст) показатель EASI снизился в сравнении с исходным уровнем в наибольшей степени – в 4.25 раза. Следует отметить, что для всех анализируемых показателей их значения через один и три месяца от начала лечения статистически значимо не отличались.

Динамика концентрации циркулирующих провоспалительных ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-31 при различных вариантах лечения больных с истинной экземой отражена в табл. 2–5.

Уровень ИЛ-8 в группе Ст через один месяц не изменился. В группе Им + Ст данный показатель снизился на 25.6%, в группе НЛОК + Ст – на 39.6%, а в группе Им + НЛОК + Ст – на 55.5%. Как показано в табл. 3, уровень в крови ИЛ-18 в группе Ст через один месяц от начала лечения статистически значимо не изменился. При этом в группе Им + Ст зарегистрировано достоверное снижение уровня ИЛ-18 в крови через один месяц на 29.8% относительно исходного уровня. В группе НЛОК + Ст отмечено более значимое снижение его концентрации – на 44.1%. При варианте лечения Им + НЛОК + Ст уровень ИЛ-18 в крови снизился через один месяц на самую значительную величину – 54.6%.

В группе Ст не отмечено статистически значимого изменения ИЛ-31 в крови за время наблюдения (табл. 4). В группах Им + Ст и НЛОК + Ст через один месяц от начала лечения имело место эквивалентное уменьшение концентрации ИЛ-31 в крови соответственно на 28.6 и 29.2%. В группе Им + НЛОК + Ст наблюдалось более выраженное снижение уровня ИЛ-31 в крови – на 55.4%.

В табл. 5 отражена динамика уровня в крови противовоспалительного ИЛ-4 при разных вариантах лечения. Установлено, что в группе Ст этот показатель в контрольные сроки (через один месяц от начала лечения) статистически значимо не изменился. В группе Им + Ст его значение через один месяц было выше на 17.9%. В группе НЛОК + Ст подъем уровня ИЛ-4 в крови через один месяц был более значительным – на 37.6%. В группе Им + НЛОК + Ст отмечен выраженный рост концентрации ИЛ-4 в крови: через один месяц – на 61.6%.

В табл. 6 и 7 демонстрируется динамика отдельных показателей гормонального статуса крови у больных – АКТГ и кортизола. В группе Ст исходные уровни АКТГ и кортизола в крови через один месяц статистически значимо не изменились. При этом в группе Им + Ст через один месяц концентрация АКТГ в крови повысилась на 16.5%, а концентрация кортизола – на 18.8%. В группе НЛОК + Ст уровень АКТГ повысился на 20.6% через один месяц наблюдения, а уровень кортизола увеличился на 17.5%. Совместное использование Им и НЛОК на фоне Ст

Таблица 5

Динамика концентрации ИЛ-4 в крови при разных методах лечения (пг/мл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	P 1–2	P 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	2.11 [2.1; 2.14]	2.16 [2.14; 2.17]	2.16 [2.12; 2.19]	0.42	0.8
Им + Ст	2.12 [2.11; 2.14]	2.5 [2.47; 2.53]	2.39 [2.22; 2.81]	< 0.001	0.97
НЛОК + Ст	2.13 [2.12; 2.15]	2.93 [2.89; 2.95]	2.9 [2.88; 2.92]	< 0.001	0.51
Им + НЛОК + Ст	2.11 [2.09; 2.13]	3.41 [3.38; 3.45]	3.42 [3.39; 3.43]	< 0.001	0.61

Таблица 6

Динамика концентрации АКТГ в крови при разных методах лечения (пг/мл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	P 1–2	P 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	12.6 [12.2; 12.8]	12.8 [12.3; 13.1]	12.7 [12.2; 12.6]	0.25	0.09
Им + Ст	12.5 [12.6; 12.8]	14.6 [13.3; 15.7]	14.6 [13.7; 15.4]	< 0.001	0.56
НЛОК + Ст	12.4 [12.2; 12.7]	15.0 [13.9; 15.7]	14.6 [13.5; 15.7]	< 0.001	0.64
Им + НЛОК + Ст	12.6 [12.2; 12.8]	16.2 [15.0; 17.2]	16.4 [15.4; 17.4]	< 0.001	0.15

Таблица 7

Динамика концентрации кортизола в крови при разных методах лечения (мкг/дл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	P 1–2	P 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	12.2 [11.5; 13.1]	12.2 [11.2; 13.1]	12.2 [11.1; 13.9]	0.25	0.22
Им + Ст	12.8 [11.5; 13.3]	15.2 [13.8; 15.8]	15.2 [12.7; 15.9]	< 0.001	0.23
НЛОК + Ст	12.8 [11.3; 13.4]	15.0 [13.8; 15.8]	14.8 [13.7; 15.9]	< 0.001	0.35
Им + НЛОК + Ст	12.6 [11.4; 13.3]	17.3 [16.3; 18.2]	17.3 [16.2; 18.0]	< 0.001	0.05

Таблица 8

Динамика концентрации β-эндорфина в крови при разных методах лечения (мкг/мл)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	P 1–2	P 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	2.85 [2.81; 2.96]	2.94 [2.87; 2.99]	2.92 [2.88; 2.96]	0.25	0.34
Им + Ст	2.91 [2.86; 3.02]	3.86 [2.79; 3.9]	3.88 [3.8; 3.97]	< 0.001	0.65
НЛОК + Ст	2.88 [2.85; 2.91]	4.36 [4.2; 4.55]	4.09 [3.59; 5.19]	< 0.001	0.42
Им + НЛОК + Ст	2.9 [2.84; 2.96]	4.73 [4.47; 5.1]	4.94 [3.81; 5.58]	< 0.001	0.80

приводило к более значимому повышению уровня АКТГ и кортизола в крови – на 28.2 и 37.2% соответственно.

В группе Ст (табл. 8) не было зарегистрировано статистически значимых изменений в крови уровня β-эндорфина, в то время как в группе Им + Ст его уровень вырос на 32.6%, а в группе НЛОК + Ст – на 51.4%. Комбинированное лечение (Им + НЛОК + Ст) привело к еще более выраженному повышению концентрации β-эндорфина в крови – на 63.1%.

В табл. 9 и 10 отражена динамика уровня тревожности у пациентов сравниваемых групп при лечении. В группе Ст наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение тревожности через один месяц от начала лечения. Так, уровень Лт уменьшился на 15%, Рт – на 16.5%. В группе Им + Ст исходный уровень исследуемых пока-

зателей снизился после завершения терапии в большей степени: Лт – на 31.4%, Рт – на 32.5%. В группе НЛОК + Ст через один месяц регистрировалось еще большее снижение исследуемых показателей – соответственно на 38.3 и 34.2%.

Наиболее выраженное снижение степени тревожности имело место в группе больных, получавших комбинированное лечение (Им + НЛОК + Ст): уровень Лт через один месяц снизился на 50.7%, Рт – на 53.2%.

Данные табл. 11 отражают изменение КЖ пациентов сравниваемых групп в процессе предлагаемых видов лечения. В группе Ст значение ДИКЖ через один месяц уменьшилось на 22.8%, в группе Им + Ст – на 38.6%, а в группе НЛОК + Ст – на 52.2%. Наиболее значимое уменьшение исследуемого показателя имело место в группе Им + НЛОК + Ст – на 72.7%.

Таблица 9

Динамика уровня личностной тревожности при разных методах лечения (баллы)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	36.5 [34.4; 38.3]	31.0 [29.7; 32.3]	31.16 [29.6; 32.67]	< 0.001	0.21
Им + Ст	36.6 [35.7; 37.4]	25.1 [23.0; 27.4]	25.12 [23.53; 26.99]	< 0.001	0.28
НЛОК + Ст	35.7 [34.76; 37.76]	22.04 [20.12; 23.82]	22.15 [20.49; 23.85]	< 0.001	0.74
Им + НЛОК + Ст	37.23 [34.99; 38.52]	18.37 [16.55; 20.21]	18.02 [16.01; 19.93]	< 0.001	0.41

Таблица 10

Динамика уровня реактивной тревожности при разных методах лечения больных с истинной экземой (баллы)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	43.6 [41.98; 45.24]	36.41 [34.31; 37.76]	36.89 [34.86; 38.83]	< 0.001	0.38
Им + Ст	43.82 [42.71; 45.87]	29.56 [28.67; 30.37]	29.46 [28.46; 31.49]	< 0.001	0.73
НЛОК + Ст	42.81 [41.6; 44.71]	28.15 [27.09; 31.22]	23.85 [22.09; 25.89]	< 0.001	0.57
Им + НЛОК + Ст	43.27 [41.86; 44.3]	20.24 [19.37; 20.57]	20.21 [19.3; 21.35]	< 0.001	0.69

Таблица 11

Динамика величины ДИКЖ при разных методах (баллы)

Оцениваемый параметр	До лечения	Один месяц терапии	Три месяца терапии	Р 1–2	Р 2–3
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Ст	23.8 [21.4; 25.4]	18.4 [15.8; 20.4]	18.1 [15.6; 20.1]	< 0.001	0.68
Им + Ст	24.6 [21.4; 26.2]	15.1 [11.2; 17.1]	14.4 [12.0; 16.5]	< 0.001	0.72
НЛОК + Ст	24.5 [21.8; 26.2]	11.7 [7.6; 12.5]	10.5 [7.61; 12.6]	< 0.001	0.96
Им + НЛОК + Ст	24.1 [22.4; 25.7]	6.5 [4.7; 10.2]	6.89 [5.45; 9.06]	< 0.001	0.99

Обсуждение

В настоящее время в лечении экземы достигнуты определенные успехи, позволяющие существенно повысить эффективность терапии дерматоза [3]. Однако поиск путей повышения эффективности лечения данного сложного по патогенезу заболевания остается актуальным на сегодняшний день, в частности благодаря дополнительному немедикаментозному воздействию. При проведении Ст в представленном исследовании не была зафиксирована позитивная динамика со стороны иммунных и нейрогормональных расстройств, имеющих место у больных с истинной экземой. В связи с этим наше внимание было обращено на терапевтические возможности иммунорегуляторного пептида, оригинального отечественного препарата имунофана [6]. Использование в лечебном комплексе имунофана сопровождалось выраженными положительными сдвигами в цитокиновом статусе пациентов: отмечено более значительное, чем при Ст, снижение в крови уровней ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-31 и более значительное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4. Изучаемые показатели нейрогормонального статуса организма больных под влиянием имунофана претерпели положительную динамику: достоверно повысились в крови уровни АКТГ и кортизола. Следовательно, дополнительное применение имунофана у больных с истинной экземой, в отличие от Ст, сопровождалось позитивным эффектом на им-

мунную и нейрогормональную системы организма. Эти результаты согласуются с работами других исследователей. Так, Г.Ю. Стручко и соавт. (2010) показали, что имунофан способен улучшать показатели Т-системы иммунитета, активируя пролиферацию и дифференцировку Т-клеток путем усиления продукции ИЛ-2 и его рецепции клетками-мишенями [7]. Наши данные свидетельствуют о том, что при применении имунофана снижается психоэмоциональное напряжение пациентов, проявлением чего является уменьшение в 1.5 раза выраженности тревожности. Подобный терапевтический эффект имунофана был установлен и другими исследователями [8].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии более выраженного, чем в группе с применением имунофана, корригирующего влияния НЛОК на цитокиновый статус организма, что проявлялось более значительным снижением в крови ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-31 и повышением уровня ИЛ-4. О влиянии НЛОК на состояние стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма при некоторых дерматозах имеются лишь отдельные публикации [9]. Наши результаты демонстрируют сопоставимое корригирующее влияние НЛОК и имунофана на сниженные в результате кожного заболевания уровни в крови АКТГ и кортизола, что свидетельствует о снятии напряженности в функционировании гипоталамо-гипофизарной оси. Следует отметить,

что терапия с применением НЛОК способствовала более выраженному повышению концентрации β -эндорфина в крови по сравнению с применением имунофана, что сопровождалось и более выраженным снижением уровней Лт и Рт.

Сравнительный анализ эффективности четырех методов лечения продемонстрировал явное преимущество комплексной терапии, включающей НЛОК и имунофан, что способствовало более выраженному снижению концентрации в крови провоспалительных ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-31 на фоне повышения уровня противовоспалительного ИЛ-4, увеличению уровней в крови АКТГ, кортизола и β -эндорфина, уменьшению выраженности тревожности пациентов.

В результате разработанного нами комплексного метода лечения больных с истинной экземой наблюдался переход среднетяжелой формы течения дерматоза в легкую, что демонстрируется снижением индекса EASI – с 20.2 [19.5; 21.4] до 4.75 [3.75; 5.99] балла и уменьшением значения ДИКЖ в 3.7 раза, что означает выраженное улучшение КЖ пациентов.

Заключение

Стандартная медикаментозная терапия слабо корректирует отдельные клинико-лабораторные и психоэмоциональные параметры у больных с истинной экземой. Разработанная и апробированная комплексная программа лечения больных с истинной экземой, включающая НЛОК и имунофан, способствует снижению уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов крови ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-31 на 55.5, 54.6 и 55.4% соответственно на фоне увеличения уровня противовоспалительного ИЛ-4 в крови на 61.6%, что превышает терапевтические эффекты каждой из входящих в лечебный комплекс методик. Комплексная программа лечения более эффективно, чем отдельные методики, входящие в ее состав, корректирует нарушения в нейрогормональном статусе организма, что выражается увеличением в крови уровня АКТГ на 28.2%, кортизола – на 37.2%, β -эндорфина – на 63.1%. Комплексная терапия демонстрирует наиболее эффективное нивелирование психоэмоциональных расстройств, связанных с истинной экземой, вследствие снижения уровней личностной и реактивной тревожности соответственно на 50.7 и 53.2%, что приводит к восстановлению до уровня здоровых лиц значений указанных показателей.

Клиническая эффективность предлагаемой программы комбинированной терапии характеризуется снижением показателя EASI, отражающего выраженность тяжести заболевания и площадь поражения кожи, на 76.5%, что превышает результаты, полученные при применении отдельных методик, составляющих лечебный комплекс, и способствует переходу среднетяжелой формы течения истинной экземы в легкую.

Литература

1. Абдрахимова Н.А. и др. Эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении микробной экземы // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 6 (37). – С. 101–102. [Abdrakhimova N.A. et al. Efficacy immunomodulating treatment in combined treatment of microbical eczema // International research

- journal. – 2015. – No 6 (37). – P. 101–102. In Russian]. URL: <https://research-journal.org/archive/6-37-2015-july/effektivnost-immunomoduliruyushhej-terapii-v-kompleksnom-lechenii-mikrobnj-ekzemy>.
2. Липова Е.В. и др. Лазерные и радиоволновые технологии в дерматовенерологии и косметологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 68–76. [Lipova E.V. et al. Laser and radio wave technologies in dermatovenerology and cosmetology // Medical radiology and radiation safety. – 2020. – V. 65. – No 5. – P. 68–76. In Russian].
3. Экзема. Клинические рекомендации РФ 2021. [Eczema. Clinical recommendations of the Russian Federation 2021. In Russian]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/экзема-кп-рф-2021/16993>.
4. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Ленинград, 1976. [Khanin Yu.L. A brief guide to the C.D. Spielberger scale of reactive and personal anxiety. – Leningrad, 1976. In Russian].
5. Кочергин Н.Г. и др. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11–15. [Kochergin N.G. et al. Dermatological quality of life as a psychosomatic symptom of dermatosis // Russian journal of skin and venereal diseases. – 2006. – No 4. – P. 11–15. In Russian].
6. Лебедев В.В. и др. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения // Вестник Российской АМН. – 1999. – Т. 6. – № 4. – С. 56. [Lebedev V.V. et al. Imunofan is a new generation synthetic peptide agent // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 1999. – V. 6. – No 4. – P. 56. In Russian].
7. Стручко Г.Ю. и др. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты полиоксидония и имунофана (обзор литературы) // Вестник Чувашского университета. – 2010. – № 3. – С. 140–145. [Struchko G.Yu. et al. T-cell dependent immunoregulatory effects of polyoxidonium and imunofan (review) // Bulletin of the Chuvash University. – 2010. – No 3. – P. 140–145. In Russian].
8. Ляпина Е.С. и др. Качество жизни при лечении тревожно-депрессивных расстройств ципралексом и его комбинацией с имунофаном // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2007. – Т. 10. – № 1. – С. 17–22. [Lyapina E.S. et al. Quality of life in the treatment of anxiety and depressive disorders with cipralelex and its combination with imunofan // Applied Information Aspects of Medicine. – 2007. – V. 10. – No 1. – P. 17–22. In Russian].
9. Донцова Е.В. и др. Коррекция нейрогормональных нарушений в комплексной терапии псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 80–83. [Dontsova E.V. et al. Correction of Neurohormonal Imbalance in Patients with Psoriasis and Metabolic Syndrome // The Journal of General Medicine. – 2014. – No 1. – P. 80–83. In Russian].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОГРАММ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

М.С. Петрова^{1*}, В.А. Бадтиева²¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

COMPREHENSIVE PROGRAMS FOR THE SANATORIUM MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE POSTCOVID SYNDROME

M.S. Petrova^{1*}, V.A. Badtieva²¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow² Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

*E-mail: galchonok-m@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – оценить клиническую эффективность комплексных программ санаторно-курортного лечения пациентов с постковидным синдромом с неврологическими нарушениями. **Материалы и методы.** Проведена оценка эффективности комплексных программ санаторно-курортного лечения у 56 пациентов, среди них 17 женщин и 39 мужчин. На фоне стандартной программы санаторно-курортного лечения пациенты основной группы I получали электросон, основной группы II – гипербарическую оксигенацию. **Результаты.** Применение комплексных программ санаторно-курортного лечения с включением электросна и гипербарической оксигенации у пациентов с неврологическими осложнениями постковидного синдрома способствовало достоверному снижению количества жалоб, нормализации частоты сердечных сокращений у данной категории пациентов. **Заключение.** Включение в комплексные программы санаторно-курортного лечения электросна и гипербарической оксигенации у пациентов с неврологическими осложнениями постковидного синдрома повышает эффективность восстановительного лечения после перенесенного острого инфекционного заболевания.

Ключевые слова: электросон, гипербарическая оксигенация, санаторно-курортное лечение, постковидный синдром, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Abstract

Purpose. To assess the clinical effectiveness of comprehensive sanatorium treatment programs for patients with neurological manifestations of the postcovid syndrome. **Materials and methods.** The effectiveness of comprehensive sanatorium treatment programs was assessed in 56 patients, among them 17 women and 39 men. In addition to the standard program of sanatorium care, patients from Group 1 (main) were prescribed electrosleep; patients from Group 2 (main) had hyperbaric oxygenation sessions. **Results.** The discussed comprehensive programs with electrosleep and hyperbaric oxygenation for the sanatorium management of patients with neurological complications of the postcovid syndrome have contributed to a significant decrease of complaints and to heart rate normalization in this category of patients. **Conclusion.** Electrosleep and hyperbaric oxygenation included into the comprehensive programs of sanatorium management of patients with neurological complications of the postcovid syndrome increase the effectiveness of rehabilitation treatment after the acute infectious disease.

Keywords: electrosleep, hyperbaric oxygenation, sanatorium care, postcovid syndrome, new coronavirus infection COVID-19.

Ссылка для цитирования: Петрова М.С., Бадтиева В.А. Применение комплексных программ санаторно-курортного лечения у пациентов с неврологическими проявлениями постковидного синдрома. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 54–56.

Совокупность ряда неврологических синдромов после перенесенной острой новой коронавирусной инфекции COVID-19 представляет собой невропостковидный синдром. Семиологический анализ таких синдромов, как астения, когнитивные нарушения, аффективные расстройства, дизавтономия, инсомния, позволил установить их связь со стволовыми и медиобазальными неспецифическими системами мозга [1]. Согласно

представлениям А.Р. Лурии, в первый функциональный блок (энергетический) головного мозга входят восходящая ретикулярная активирующая система мозгового ствола, лимбическая система, гипоталамическая область, медиобазальные отделы лобной и височной долей, стриопаллидарная система [2].

Головная боль – один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов острой фазы

COVID-19; характерно, что она проявляется в виде давящей боли в верхней/лобной части головы и поражает 14–60% пациентов [3]. Перекрестное исследование выявило постоянную головную боль у 50% пациентов, у которых сохранялась гипосмия через несколько месяцев после выздоровления от новой коронавирусной инфекции COVID-19, что предполагает существование общего патофизиологического субстрата [4].

В начале пандемии коронавирусной инфекции расстройства обоняния и вкуса были наиболее распространенными неврологическими симптомами (в PubMed по этой теме обнаружены 1187 публикаций). Чаще всего anosmia развивается почти сразу после инкубационного периода, на 3–4-й день после того как вирусный агент внедрился в организм, часто до появления остальных симптомов – першения в горле, кашля, повышения температуры, сыпи и заложенности в груди. У 70–82% пациентов восприятие запахов исчезало резко. Одновременно с утратой обоняния при COVID-19 часто нарушается и восприятие вкуса: это отсутствие вкусовых ощущений или его искажение. При последующих мутациях вируса anosmia и ageusia встречались значительно реже [1].

Нарушения сна различной степени относятся к числу долгосрочных последствий и проявляются в течение от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначальной инфекции [5].

С учетом изложенного разработана и внедрена комплексных программ санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, является актуальной задачей восстановительной медицины. Хорошо известные саногенетические эффекты природных лечебных факторов, обеспечивающие восстановление нарушенных функций организма, являются основанием к применению природных лечебных факторов в реабилитационных технологиях, в том числе и при постковидном синдроме [6].

В нашем исследовании проанализированы данные 56 человек, направленных на санаторно-курортное лечение, среди которых 39 мужчин и 17 женщин. Пациенты были разделены на три группы. Пациенты контрольной группы (17 человек) получали стандартную программу санаторно-курортного лечения, пациентам основной группы I (18 человек) к стандартной программе был добавлен электросон № 10, пациенты основной группы II (21 человек) дополнительно к стандартной программе и электросну получали сеансы гипербарической оксигенации (ГБО) № 10.

Проводимое санаторно-курортное лечение было направлено на восстановление и улучшение функции центральной нервной системы. Стандартная программа санаторно-курортного лечения во всех группах включала в себя ежедневное лечебное питание (вариант диеты с ограничением животных жиров), терренкур (дозированная ходьба в условиях лесной зоны), лечебную физкультуру (ЛФК) № 10, галотерапию № 10.

Для оценки эффективности были отобраны значения показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и шкал по опроснику «Самочувствие. Активность. Настроение» (САН).

Анализ наличия динамики данных обследования проводили путем сравнения трех групп в двух точках

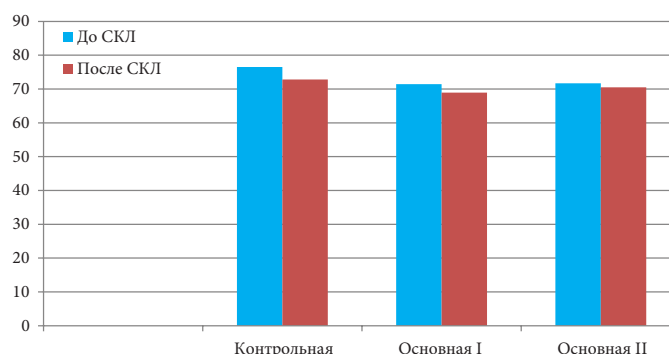


Рис. 1. Динамика значений показателя ЧСС до и после санаторно-курортного лечения в сравниваемых группах

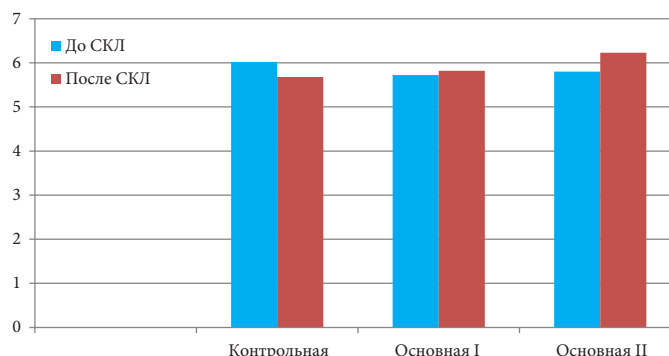


Рис. 2. Динамика значений показателя «самочувствие» до и после санаторно-курортного лечения в сравниваемых группах

с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимым различием считалась вероятность ошибки $p \leq 0.05$.

На рис. 1 отражена динамика показателя ЧСС во всех группах. Снижение значений ЧСС отмечается во всех исследуемых группах. Так, в контрольной группе значения показателя при фоновом обследовании находились в диапазоне 76.53 ± 8.53 , а после лечения составили 72.82 ± 6.41 ; в основной группе I в начале исследования значения показателя лежали в диапазоне 71.44 ± 11.81 , к концу исследования снизились и составили 68.94 ± 10.26 ; в основной группе II прослеживается аналогичная тенденция (71.71 ± 8.83 и 70.48 ± 6.00 соответственно). Достоверных отличий не обнаружено.

Анализ динамики показателя «самочувствие» по опроснику САН, отраженный на рис. 2, показывает, что наиболее высокие значения после санаторно-курортного лечения зарегистрированы в основной группе II (6.23 ± 0.69). В основной группе I к концу пребывания значения снизились и составили 5.82 ± 0.67 и 5.72 ± 1.02 соответственно. В контрольной же группе в начале лечения значения показателя составили 6.02 ± 0.80 , а при выписке из санатория несколько снизились и находились в диапазоне 5.68 ± 0.97 . Статистически значимые отличия отсутствуют.

При анализе жалоб у пациентов с неврологическими нарушениями на первый план выходят жалобы на головную боль, нарушения сна, вкуса и обоняния (рис. 3–5).

Во всех исследуемых группах снизилось количество жалоб на головную боль. Так, в контрольной группе при поступлении на головную боль жаловались

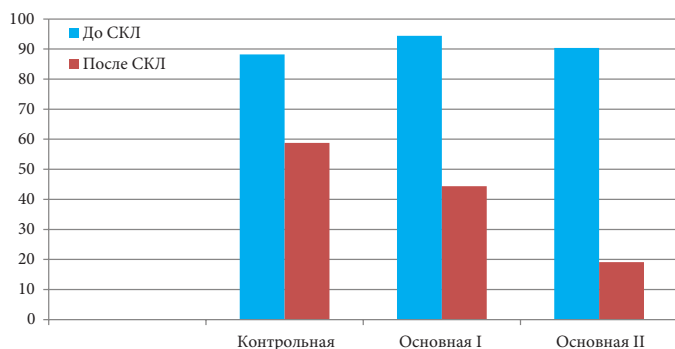


Рис. 3. Динамика жалоб на головную боль до и после санаторно-курортного лечения в сравниваемых группах, %

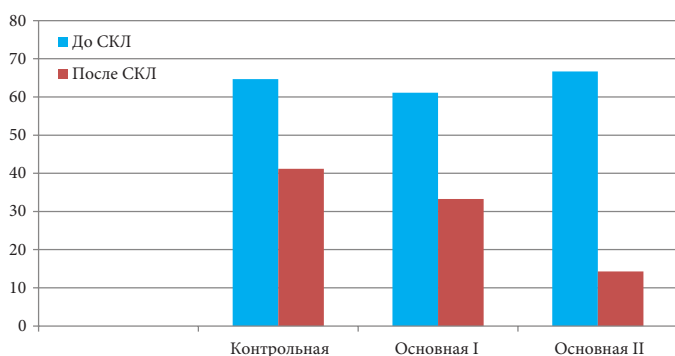


Рис. 4. Динамика жалоб на нарушение сна до и после санаторно-курортного лечения в сравниваемых группах, %

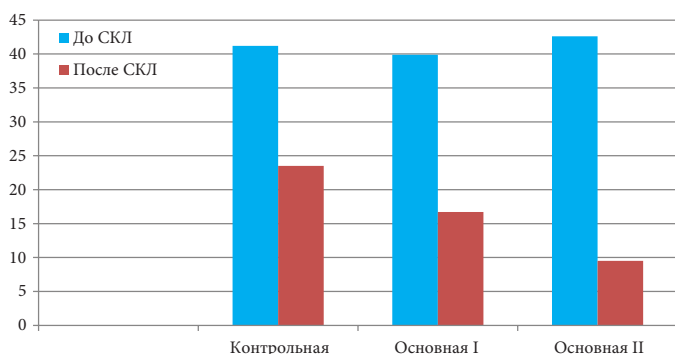


Рис. 5. Динамика жалоб на нарушения вкуса и обоняния до и после санаторно-курортного лечения в сравниваемых группах, %

88.2% пациентов, а при выписке – 58.8%. В основной группе I динамика была более выражена (94.4% до и 44.4% после). В основной группе II у 71.3% пациентов после проведенного лечения жалобы на головную боль отсутствовали.

В контрольной группе при поступлении на нарушения сна жаловались 11 (64.7%) пациентов, после проведенного лечения жалобы сохранились у 7 (41.2%) пациентов; в основной группе I после проведенного лечения

жалобы сохранились у 6 (33.3%) пациентов; в основной группе II у 3 (14.3%) пациентов качество сна оставалось неудовлетворительным (рис. 4).

На рис. 5 отражена динамика жалоб на нарушения вкуса и обоняния. Лучшие результаты достигнуты в основной группе II, так при поступлении с нарушениями вкуса и обоняния зарегистрировано 9 (42.6%) пациентов, а после курса санаторно-курортного лечения жалобы сохранились у 2 (9.5%) пациентов.

Таким образом, включение в комплексные программы санаторно-курортного лечения пациентов с неврологическими нарушениями при постковидном синдроме таких процедур, как гипербарическая оксигенация и электросон, является оправданным с целью повышения клинической эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Федин А.И. Неврологические нарушения в постковидном периоде // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 10. – P. 31–37. [Fedin A.I. Neurological disorders in the post-covid period // Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2022. – V. 122. – No 10. – P. 31–37. In Russian].
2. Leite V. et al. Persistent symptoms and disability after COVID-19 hospitalization: data from a comprehensive telerehabilitation program // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2021. – V. 102. – No 7. – P. 1308–1316.
3. Martelletti P. et al. Headache as a prognostic factor for COVID-19. Time to re-evaluate // SN Compr. Clin. Med. – 2020. – P. 2509–2510.
4. Di Stadio A. et al. Olfactory dysfunction, headache, and mental clouding in adults with Long-COVID-19: what is the link between cognition and olfaction? A Cross-Sectional Study // Brain Sci. – 2022. – V. 12. – No 2. – P. 154.
5. Premraj L. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis // J. Neurol. Sci. – 2022. – V. 434. – P. 120162.
6. Тер-Акопов Г.Н. и др. Основные принципы санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации пациентов с коморбидной патологией постковидного периода на курортах Кавказских Минеральных Вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100. – № 3–2. – С. 198–199. [Ter-Akopov G.N. et al. Basic principles of spa treatment and medical rehabilitation of patients with comorbid pathology of the post-COVID period at the resorts of the Caucasian Mineral Waters // Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. – 2023. – V. 100. – No. 3–2. – P. 198–199. In Russian].

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ПАТЕЛЛОФЕМОРАЛЬНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

С.Г. Кораблев¹, И.И. Иванова², Н.Н. Лазаренко^{3*}

¹ ООО «СимплХэлс», Москва

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

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

DYNAMICS OF THE LIFE QUALITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH PATELLOFEMORAL PAIN SYNDROME AFTER COMPLEX TREATMENT

S.G. Korablev¹, I.I. Ivanova², N.N. Lazarenko^{3*}

¹ Limited liability company «Simple Health», Moscow, Russia

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

³ Patrice Lumumba Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

*E-mail: lazarenko.nina@yandex.ru

Аннотация

Пателлофemorальная патология имеет многофакторное происхождение, сопровождается выраженным болевым синдромом и двигательными нарушениями, что отрицательно влияет на качество жизни больных. **Цель** настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования – изучение эффективности и влияния комплексного лечения, включающего некогерентный гиперполяризованный свет и ударно-волновую терапию, на качество жизни с помощью сокращенного опросника качества жизни Всемирной организации здравоохранения (ВОЗКЖ-26) у больных с пателлофemorальным болевым синдромом в подострой стадии заболевания.

Материалы и методы. Генеральная совокупность больных ($n=60$; 31.31 ± 4.33 года) была разделена на две выборочные совокупности: пациенты первой группы (контрольная, $n=30$) получали стандартную терапию; второй группы (основная, $n=30$) – дополнительно 10–12 ежедневных процедур некогерентным гиперполяризованным светом и четыре-пять процедур два-три раза в неделю ударно-волновой терапии. Оценивали динамику признаков качества жизни и коэффициента эффективности Козна (d) у больных с использованием опросника ВОЗКЖ-26 до лечения, после курса лечения, через шесть и девять месяцев. Полученные данные анализировали с помощью показателей описательной, параметрической и непараметрической статистики. **Результаты.** Результаты проведенного исследования показали, что до начала лечения признаки опросника ВОЗКЖ-26 у больных в обеих группах были сравнимы, а распределение признаков опросника соответствовало нормальности. Исходные значения признаков опросника были ниже нормы, что свидетельствовало о снижении качества жизни у данных больных. **Заключение.** В результате комплексного лечения у больных второй (основной) группы до девяти месяцев после лечения наблюдались высокие показатели коэффициента эффективности Козна, а признаки опросника ВОЗКЖ-26 достоверно были выше показателей у больных первой (контрольной) группы в одинаковые сроки наблюдения. При этом у больных в первой группе признаки всех показателей к шестому месяцу после лечения приблизились к исходным значениям.

Ключевые слова: пателлофemorальный болевой синдром. Качество жизни. Эффективность лечения.

Abstract

Patellofemoral pathology has a multifactorial origin, accompanied by severe pain syndrome and movement disorders, which negatively affects the quality of life of patients. **Purpose.** The present open randomized controlled trial was aimed to study the effectiveness of complex management of patients with patellofemoral pain syndrome in the subacute stage at their quality of life. The applied treatment included incoherent hyperpolarized light and shock wave therapy. The quality of life was assessed with WHOQOL-26 questionnaire. **Materials and methods.** The general population of patients ($n=60$, aged 31.31 ± 4.33 years) was divided into two randomized groups: Group 1 (control, $n=30$) received standard therapy; Group 2 (main, $n=30$) received additionally 10–12 daily sessions with incoherent hyperpolarized light and 4–5 sessions, 2–3 times per week, with shock wave therapy. Dynamics of the quality of life and Cohen's efficiency coefficient (d) were assessed in patients using the WHOQOL-26 questionnaire before treatment, after it and in 6 and 9 months. The obtained data were analyzed using the descriptive, parametric and nonparametric statistics. **Results.** The study has shown that before treatment, WHOQOL-26 signs in patients of both groups were comparable, and distribution of questionnaire signs corresponded to the normality. The initial values of questionnaire signs were below the norm, which indicated the decreased quality of life in these patients. **Conclusion.** After analyzing the obtained results, the researchers could register that patients from Group 2 (main) had high Cohen's efficiency coefficient for about 9 months, and signs of WHOQOL-26 questionnaire were significantly higher than the same indicators in patients from Group 1 (control) group at the same observation periods. Besides, all indicators in patients from Group 1 (control) approached the initial values by the sixth month after the treatment.

Keywords: patellofemoral pain syndrome, quality of life, curative effectiveness.

Ссылка для цитирования: Кораблев С.Г., Иванова И.И., Лазаренко Н.Н. Динамика показателей качества жизни у больных с пателлофemorальным болевым синдромом в результате комплексного лечения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 57–61.

Введение

Одной из широко распространенных проблем в ортопедии является пателлофemorальный болевой синдром (ПФБС) [1, 2]. Эта патология может быть обусловлена генотипом человека, его метаболическим обменом, психофизиологическими особенностями, окончательно устранить которые не представляется возможным [3]. Помимо болевого синдрома, ПФБС изменяет опорную нагрузку, физиологические свойства скелетных мышц и в конечном итоге в коленном суставе начинают преобладать патологические нейротрофические процессы, которые могут привести к инвалидности [4–6].

Имеющиеся в настоящее время консервативные или хирургические технологии лечения больных с ПФБС не всегда приводят к успеху, поэтому актуальными являются поиски наиболее оптимальных комплексных методов лечения данной патологии [7–9]. При этом большой интерес вызывает некогерентный гиперполяризованный свет. Предполагается, что фуллерены обладают уникальными особенностями, могут нормализовать функциональное состояние иммунокомпетентных клеток, оказывают антиоксидантное, противовоспалительное, дефибрирующее действие, стимулируют синтез АТФ в условиях гипоксии и восстанавливают гомеостаз организма [10–13]. Предлагаемое в комплексной терапии совместное использование некогерентного гиперполяризованного света и ударно-волновой терапии может синергично усиливать анальгезирующее действие, васкуляризацию и регенерацию тканей, что в целом способствует пролонгированию клинических эффектов.

Цель исследования – изучение эффективности комплексного лечения, включающего некогерентный гиперполяризованный свет, ударно-волновую и лекарственную терапию, и его влияния на качество жизни больных с пателлофemorальным болевым синдромом в подострой стадии заболевания.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие больные с ПФБС, находившиеся в подострой стадии заболевания.

Протокол настоящего исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ №5/2022 от 25 октября 2022 г., исследование проведено в соответствии научными и этическими нормами научных медицинских исследований.

Диагноз подтвержден клиническими и инструментальными методами обследования. Другим важным признаком включения в исследование был возраст больных ($\bar{X} = 31.31 \pm 4.33$ года). Такой подбор групп обеспечивал максимальную сопоставимость групп пациентов, получавших различные виды лечения. Из генеральной совокупности больных ($n = 60$) были выделены две выборочные совокупности: пациенты первой группы (контрольная, $n = 30$) получали стандартную лекарственную терапию, а пациенты второй группы (основная, $n = 30$) дополнительно получали некогерентный гиперполяризованный свет и ударно-волновую терапию (УВТ) по оригинальной, запатентованной авторами методике [14].

Для получения некогерентного гиперполяризованного света применяли аппарат «Биоптрон» (рег. номер РЗН 2016/4392, 04.07.2016 г.), который оснащен нанофотонным фуллереновым фильтром, генерирующим некогерентный гиперполяризованный свет в диапазоне от 400 до 15 000 нм. Воздействовали по четыре минуты на каждую область: верхнюю треть грудины, верхнюю треть бедра ниже паховой складки и коленного сустава пораженной конечности. Курс лечения составлял 10–12 ежедневных процедур.

Воздействие УВТ (аппарат Dornier Aries, «ДорньеМедТехГмбХ», рег. удостоверение ФСЗ 2011/09554, 8.04.2011), частотой 8 Гц, 2000 ударов в минуту, проводили лабиально, в области пораженного коленного сустава, в течение трех-четырех минут два-три раза в неделю, курсом четыре-пять процедур. Методика представляла собой сочетание как радиальных волн в области всего коленного сустава, так и фокусированных в зонах наибольшей болезненности.

Для оценки качества жизни (КЖ) использовали опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения (ВОЗКЖ-26), в котором максимальная сумма баллов отражала наилучшее состояние здоровья, а результат, близкий к нулю, указывал на его ухудшение [15].

Критерии включения в исследование: наличие у больных ПФБС в подострой стадии заболевания, подтвержденного клиническими, инструментальными и лабораторными методами; отсутствие противопоказаний к выполнению физиотерапевтического лечения; подписание информированного согласия пациентами.

Критерии невключения в исследование: индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств или аллергические реакции в анамнезе; острая стадия любого заболевания; острый тромбофлебит, венозные тромбоэмболии в настоящее время; невозможность или нежелание дать информированное согласие; общие противопоказания к физиотерапии.

Критерии исключения из исследования: нежелание пациента участвовать в настоящем исследовании; несоблюдение пациентом правил участия в исследовании (пропуск процедур, самостоятельное применение препаратов, запрещенных в исследовании), появление причин в ходе исследования, угрожающих безопасности пациента; индивидуальная непереносимость лечебных физических факторов и появление осложнений.

Подготовку и обработку статистических данных проводили с использованием текстового редактора Microsoft Office Word 2010, табличного редактора Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), статистических пакетов прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вычисляли среднее значение признака ($\bar{X}$) и его стандартное отклонение (δ), медиану (Me), моду (Mo) и другие показатели.

Результаты лечения оценивали до и после курса лечения, а также через шесть и девять месяцев. С помощью теста Шапиро – Уилка в генеральной и выборочных совокупностях проводили анализ нормальности и отклонения нулевой гипотезы (H_0). H_0 не отклоняли, если величина среднего значения признака была распределена по нормальному закону. Вычисляли парный t-критерий Стьюдента, сравнивая значение t-крите-

рия наблюдаемого и t-критерия критического (2.08); учитывали тестовую статистику (W). Доверительный интервал рассчитывали с 95%-ной достоверностью. Значимость изменений показателей считали при $p \leq 0.05$. Отсутствие асимметричности распределения и избыточного эксцесса считали при значениях менее 0 и 3 соответственно. Рассчитывали размер эффекта Л.Дж. Коэна, значения которого считали очень маленьким ($d = 0.01$), маленьким ($d = 0.20$), средним ($d = 0.50$) и большим ($d = 0.80$). При этом Л.Дж. Коэн предостерегал от того, чтобы эти значения становились «стандартами де-факто», призывая к неоднозначности выводов, особенно для биологических исследований, где эти цифры могут быть значительно больше [16].

Результаты и обсуждение

В данной работе представлено исследование результатов лечения больных с ПФБС в подострой стадии заболевания различными методами лечения. Обобщение полученных данных проведено с помощью статистического анализа, важность которого заключается в более точном описании исследуемых признаков заболевания и их динамики под влиянием различных методов лечения. Так, до начала лечения была проведена рандомизация групп по признаку возраста с помощью теста Шапиро – Уилка. Результаты расчетов показали, что в генеральной совокупности больных ($n = 60$) значение среднего арифметического возраста ($\bar{X} \pm \sigma$) соответствовало 31.31 ± 4.33 года, $Me = 31.00$ год и $Mo = 31.00$ год. В выборочных совокупностях: в первой (контрольной) группе $\bar{X} \pm \sigma$ были равны 31.31 ± 4.74 года, Me и $Mo = 31.00$ году; во второй (основной) группе $\bar{X} \pm \sigma$ были равны 31.16 ± 4.01 года, $Me = 32$ года, $Mo = 30$ лет. Такое совпадение признаков $\bar{X}$, Me , Mo в обеих группах характеризовало нормальность распределения признаков в совокупностях, поэтому H_0 не отклоняли. Группы были сравнимы также по количеству мужчин и женщин и по сопутствующим заболеваниям. Такая рандомизация давала возможность связать различие результатов лечения именно с выбранным курсом лечения.

Приоритетной задачей лечения больных с ПФБС, на фоне восстановления двигательной активности больных, является изменение их КЖ, основанное на их субъективном мнении, однако анализ этого изменения считается достоверным и информативным методом оценки состояния их здоровья [17].

При анализе дискретных вариационных рядов, варьирующим признаком которого являлись количественные признаки опросника ВОЗКЖ-26, были получены следующие данные. В первой (контрольной) группе тестовая статистика составляла $W = 0.95$, что находилось в области 95% приемлемости $[0.91; 1]$, $p = 0.31 > 0.05$; поэтому H_0 не могла быть отклонена, а значения признаков были распределены нормально. При этом асимметричность распределения составляла $-0.49 < 0$, что делало распределение потенциально симметричным ($p = 0.32$), избыточный эксцесс $-0.28 < 3$; выбросов не было. Во второй (основной) группе тест Шапиро–Уилка не показал существенного отклонения от нормального распределения, и H_0 не могла быть отклонена. При этом $W = 0.92$, что находилось в области 95% приемлемости $[0.91; 1]$, $p = 0.062 > 0.05$; асимметричность составляла $-0.7181 < 3$; форма кривой распределения была потен-

циально симметричной ($p = 0.14$); эксцесс был равен $0.43 < 3$; форма эксцесса была потенциально мезокуртикальной (< 3); выбросов не было. Более подробно данные статистики представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что признаки, характеризующие удовлетворенность КЖ, у данных больных были снижены по всем шкалам. Так, у больных первой (контрольной) и второй (основной) группы среднее значение признака до начала лечения и его стандартное отклонение ($\bar{X} \pm \sigma$) составили 27.59 ± 1.94 и 26.68 ± 2.26 балла соответственно, а парный t-критерий Стьюдента был равен $1.51 (t_{набл} < t_{крит})$. Таким образом, изменения признаков не были статистически значимы ($p = 0.15$), что свидетельствовало о сравнимости признаков в выборках до начала лечения.

Анализ средних значений КЖ в процессе лечения пациентов первой (контрольной) группы показал, что после курса лечения они составляли 37.23 ± 1.95 балла, а $t_{набл} = 17.20 > t_{крит}$, что доказывало статистически значимое ($p < 0.01$) изменение признака; через шесть месяцев наблюдения средние значения признака соответствовали 28.18 ± 1.30 балла, а $t_{набл} = 1.16 < t_{крит}$, изменения признака не были статистически значимы ($p = 0.26$); через девять месяцев значения признака практически вернулись к своему исходному значению – 27.59 ± 2.19 балла, а $t_{набл} = 0.63 < t_{крит}$, изменения признака не были статистически значимы ($p = 0.54$).

Динамика показателя КЖ во второй (основной) группе больных, получавших комплексное лечение, существенно отличалась от исходных. Так, после курса лечения значения средних признаков – 39.68 ± 2.91 балла, $t_{набл} = 14.49 > t_{крит}$, изменения признака были статистически значимы ($p < 0.01$). После шести месяцев наблюдения признак был равен 37.318 ± 2.24 балла, $t_{набл} = 13.16 > t_{крит}$, а изменения признака были статистически значимы ($p < 0.01$); после девяти месяцев – 35.91 ± 1.88 балла, $t_{набл} = 12.50 > t_{крит}$, а изменения признака были статистически значимы ($p < 0.01$).

Анализ динамики признаков в первой (контрольной) группе между курсом (37.23 ± 1.95 балла), шестью и девятью месяцами наблюдения показал, что в эти сроки признаки соответственно были равны: 28.18 ± 1.30 балла, $t_{набл} = 13.175 > t_{крит}$, изменения признака были статистически значимы ($p = 0.001$) и 27.59 ± 2.19 балла, $t_{набл} = 3.58 > t_{крит}$, изменения признака были статистически значимы ($p = 0.002$).

При сравнении эффективности лечения определили, что в первой (контрольной) группе динамика уровня эффекта Коэна, по сравнению с исходными признаками КЖ и после курса лечения, была большой – $d = 4.96$; но через шесть месяцев эффект уменьшился до значений $d = 0.36$; через девять месяцев эффекта уже не было ($d = 0$). При этом у больных во второй (основной) группе динамика уровня эффекта Коэна, по сравнению с исходными признаками КЖ в эти сроки, была выраженной: $d = 5.01$; $d = 4.29$; $d = 4.21$ соответственно.

Заключение

До начала лечения для всех больных с пателлофemorальным болевым синдромом в подострой стадии, помимо выраженного болевого синдрома, было характерно снижение признаков качества жизни по данным опросника ВОЗКЖ-26. Использование комплексного

Таблица 1

Динамика признаков теста ВОЗЖ-26 у больных с пателлофemorальным болевым синдромом в подострой стадии по группам

Первая группа (контрольная)				Вторая группа (основная)			
До лечения	Курс	Через шесть месяцев	Через девять месяцев	До лечения	Курс	Через шесть месяцев	Через девять месяцев
26 ± 2.53	39 ± 3.14	29 ± 12.60	29 ± 2.10	25 ± 2.82	42 ± 5.38	39 ± 2.82	29 ± 2.10
28 ± 0.17	41 ± 14.22	35 ± 6.00	27 ± 0.30	24 ± 7.18	40 ± 0.10	37 ± 0.10	27 ± 0.30
25 ± 6.71	38 ± 0.60	32 ± 0.30	28 ± 0.20	26 ± 0.46	42 ± 5.38	40 ± 7.18	28 ± 0.20
24 ± 12.89	37 ± 0.06	32 ± 0.30	29 ± 2.10	27 ± 0.10	41 ± 1.74	39 ± 2.82	29 ± 2.10
28 ± 0.17	40 ± 7.68	33 ± 0.20	30 ± 6.00	28 ± 1.74	44 ± 18.66	40 ± 7.18	30 ± 6.00
29 ± 1.99	37 ± 0.05	34 ± 2.10	26 ± 2.40	29 ± 5.38	45 ± 28.30	38 ± 0.46	26 ± 2.40
31 ± 11.63	38 ± 0.59	35 ± 6.00	31 ± 11.90	30 ± 11.02	40 ± 0.10	37 ± 0.10	31 ± 11.90
26 ± 2.53	37 ± 0.05	3 ± 0.20	29 ± 2.10	23 ± 13.54	43 ± 11.02	41 ± 13.54	29 ± 2.10
31 ± 11.63	36 ± 1.5	34 ± 2.10	27 ± 0.30	22 ± 21.90	44 ± 18.66	39 ± 2.82	27 ± 0.30
29 ± 1.99	35 ± 4.97	31 ± 2.40	28 ± 0.20	30 ± 11.02	39 ± 0.46	39 ± 2.82	2 ± 0.20
30 ± 5.81	39 ± 3.13	33 ± 0.20	26 ± 2.40	26 ± 0.46	40 ± 0.10	38 ± 0.46	26 ± 2.40
27 ± 0.35	38 ± 0.59	30 ± 6.50	25 ± 6.50	27 ± 0.10	38 ± 2.82	37 ± 0.10	25 ± 6.50
28 ± 0.17	37 ± 0.05	32 ± 0.30	29 ± 2.10	25 ± 2.82	37 ± 7.18	36 ± 1.74	29 ± 2.10
30 ± 5.81	38 ± 0.59	31 ± 2.40	31 ± 11.90	27 ± 0.10	38 ± 2.82	35 ± 5.38	31 ± 11.90
25 ± 6.71	39 ± 3.13	33 ± 0.20	27 ± 0.30	24 ± 7.18	39 ± 0.46	38 ± 0.46	27 ± 0.30
27 ± 0.35	35 ± 4.97	34 ± 2.10	28 ± 0.20	26 ± 0.46	40 ± 0.10	39 ± 2.82	28 ± 0.20
27 ± 0.35	36 ± 1.51	31 ± 2.40	24 ± 12.60	27 ± 0.10	36 ± 13.54	35 ± 5.38	24 ± 12.60
25 ± 6.71	35 ± 4.97	33 ± 0.20	23 ± 20.70	29 ± 5.38	35 ± 21.90	33 ± 18.66	23 ± 20.70
26 ± 2.53	33 ± 17.89	32 ± 0.30	25 ± 6.50	28 ± 1.74	33 ± 44.62	32 ± 28.30	25 ± 6.50
28 ± 0.17	34 ± 10.43	34 ± 2.10	26 ± 2.40	29 ± 5.38	40 ± 0.10	38 ± 0.46	26 ± 2.40
29 ± 1.99	39 ± 3.13	32 ± 0.30	27 ± 0.30	30 ± 11.02	39 ± 0.46	35 ± 5.38	27 ± 0.30
28 ± 0.17	38 ± 0.59	33 ± 0.20	31 ± 11.90	25 ± 2.82	38 ± 2.82	36 ± 1.74	31 ± 11.90
$\Sigma \pm \sigma$ (баллы)							
607 ± 83.32	819 ± 83.87	716 ± 49.46	606 ± 105.46	587 ± 112.77	873 ± 186.77	821 ± 110.77	606 ± 105.46

Примечание. $\bar{X}$ – средние значения признака качества жизни (баллы); σ – стандартное отклонение признака. $\Sigma \pm \sigma$ – общая сумма признака (баллы) и его стандартное отклонение.

лечения, включающего некогерентный гиперполяризованный свет и ударно-волновую терапию, у больных второй (основной) группы до девяти месяцев сохраняло высокий уровень эффекта Коэна и качества жизни. При этом у больных первой (контрольной) группы улучшение было кратковременным и уже к шести месяцам наблюдения показатели вернулись к своим исходным значениям.

Литература

1. Голубев Г.Ш. и др. Оценка состояния и возможность улучшения функции пателлофemorального сустава после закрытых переломов надколенника // Травматология и ортопедия Рос-

сии. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 61–73. [Golubev G.S. et al. Assessment of the patellofemorol joint condition and the possibility of its functional improvement after the closed fractures of the patella // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2020. – V. 26. – No 3. – P. 61–73. In Russian]. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-61-73.

2. Yu Z. et al. Research methods and progress of patellofemorol joint kinematics: a review // J. Healthc. Eng. – 2019. – P.9159267. DOI: 10.1155/2019/9159267.
3. Zhang Q. et al. Retrospective study of biological risk factors associated with primary knee osteoarthritis and the development of a nomogram model // Int.

- J. Gen. Med. – 2024. – No 17. – P. 1405–1417. DOI: 10.2147/IJGM.S454664.
4. Белова А.Н. и др. Возможности современных технологий биомеханического анализа движений в изучении механизмов спортивных травм (обзор) // Российский журнал биомеханики. – 2022. – № 2. – С. 74–86. [Belova A.N. et al. State-of-the-art possibilities of motion capture technologies in sport injuries research (REVIEW) // Russian Journal of Biomechanics. – 2022. – No 2. – P. 74–86. In Russian]. DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2022.2.07.
 5. Сушин В.О. и др. Биомеханический анализ статистики и походки пациентов с пателлофemorальным болевым синдромом // Российский журнал биомеханики. – 2023. – Т. 27. – № 4. – С. 148–158. [Sushin V.O. et al. Biomechanical analysis of statics and gait of patients with patellofemoral pain syndrome // Russian Journal of Biomechanics. – 2023. – V. 27. – No 4. – P. 148–158. In Russian]. DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2023.4.12.
 6. Duong V. et al. Evaluation and Treatment of Knee Pain: A Review // JAMA. – 2023. – V. 330. – No 16. – P. 1568–1580. DOI: 10.1001/jama.2023.19675.
 7. Клеменов А.В. Возможности применения обратной ходьбы при патологии коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 128–131. [Klemenov A.V. Possibilities with backward walking for knee pathology (literature review) // Genioorthopedics. – 2021. – V. 27. – No 1. – P. 128–131. In Russian]. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-128-131.
 8. Гурьянова Е.А. и др. Ударно-волновая терапия при лечении остеоартрита коленного сустава // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 57–61. [Guryanova E.A. et al. Shock wave therapy in the treatment of osteoarthritis of the knee joint // Bulletin of Physiotherapy and Balneology. – 2019. – V. 25. – No 2. – P. 57–61. In Russian].
 9. Saltychev M. et al. Effectiveness of conservative treatment for patellofemoral pain syndrome: A systematic review and meta-analysis // J. Rehabil. Med. – 2018. – V. 50. – No 5. – P. 393–401. DOI: 10.2340/16501977-2295.
 10. Лазаренко Н.Н. и др. Реабилитация больных с использованием поляризованного полихроматического некогерентного света // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 316–355. [Lazarenko N.N. et al. Rehabilitation of patients using polarized polychromatic incoherent light // Russian Journal of the Physial Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation. – 2019. – V. 18. – No 5. – P. 316–355. In Russian]. DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-18-5-316-355>.
 11. Марышева В.В. и др. Эффекты фуллерена C60 с антигипоксантами // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 65–76. [Marysheva V.V. et al. Effects of fullerene C60 with antihypoxants // Psychopharmacology and biological narcology. – 2022. – V. 13. – No 4. – P. 65–76. In Russian]. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267507>.
 12. Галкина А.А. и др. Разработка и оценка эффективности ранозаживляющих соединений на основе катионных пептидов и фуллерена // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – № 3. – С. 56–64. [Galkina A.A. et al. Development and evaluation of the effectiveness of wound-healing compounds based on cationic peptides and fullerene // Medicine of extreme situations. – 2023. – No 3. – P. 56–64. In Russian]. DOI: 10.47183/mes.2023.036.
 13. Tambur Z.Z. et al. The investigation of antibacterial activity of hyperlight fluid fusion subcellular essential complex // J. Infect. Dev. Ctries. – 2023. – V. 17. – № 5. – P. 643–648. DOI: 10.3855/jidc.17740.
 14. Патент 2827847 C1, 02.10.2024 РФ, МПК A61N 1/00 (2006/01). Способ коррекции функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата у пациентов с пателлофemorальным болевым синдромом. №2023129769, заявл. 16.11.2023, опубл. 02.10.2024 / Кораблев С.Г., Иванова И.И., Лазаренко Н.Н., Комекова А.Ч. // Бюлл. № 28. – 8 с. [Patent 2827847 C1RF, 02.10.2024, IPCA61N 1/00 (2006/01). Method for Correcting Functional Disorders of the Musculoskeletal System in Patients with Patellofemoral Pain Syndrome. No 2023129769, filed 16.11.2023. Published 02.10.2024 / Korablyov S.G., Ivanova I.I., Lazarenko N.N., Komekova A.Ch. // Bulletin No. 28. – 8. In Russian].
 15. Skevington S.M. et al. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group // Qual. Life Res. – 2004. – V. 13 – No 2. – P. 299–310. DOI: 10.1023/B:QU RE.0000018486.91360.00.
 16. Галухин А.В. Рациональный акцептуализм Л.Дж. Коэна: проблема идентификации объектов деонтически-эпистемических оценок // Контекст и рефлексия: философия о мире и человеке. – 2023. – Т. 12. – № 1А. – С. 7–32. [Galukhin A.V. Rational acceptanceism L.J. Cohen: the problem of identification objects of deontic-epistemic assessments // Context and reflection: philosophy about the world and man. – 2023. – V. 12. – No 1А. – P. 7–32. In Russian]. DOI: 10.34670/AR.2023.52.73.001.
 17. Потёмина Т.Е. и др. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы // Российский остеопатический журнал. – 2018. – Т. 3–4. – № 42–43. – С. 98–106. [Potemina T.E. et al. Quality of life in healthcare services: criteria, goals, prospects // Russian Osteopathic Journal. – 2018. – V. 3–4. – No 42–43. – P. 98–106. In Russian]. DOI: 10.32885/2220-0975-2018-3-4-98-106.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ МУКОЗИТЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**Э.З. Иругова*, Д.Э. Выборных, Э.Г. Гемджян, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва

PAIN SYNDROME AND MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND POST-TRANSPLANTATION ORAL MUCOSITIS**E.Z. Irugova*, D.E. Vybornykh, E.G. Gemdzhian, M.V. Solovev, L.P. Mendeleeva**

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

***E-mail:** elka16_10@mail.ru**Аннотация**

Цель исследования – изучить клинические особенности болевого синдрома и психических расстройств, формирующихся у пациентов с множественной миеломой на фоне мукозита ротовой полости (МРП) в период посттрансплантационной нейтропении.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 58 больных множественной миеломой (44 женщины и 14 мужчин, медиана возраста – 52 года), которым была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (мелфалан 140–200 мг/м²). Анализ клинического течения мукозита на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводили в период с 3-го по 14-й день после ауто-ТГСК. Степень тяжести поражения слизистой ротовой полости определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения. Для изучения болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости, использовали опросник боли Мак-Гилла и шкалу катастрофизации боли. Выявление симптомов тревоги и депрессии проводили до начала предтрансплантационной подготовки и на фоне развернутой клинической картины мукозита после ауто-ТГСК с использованием шкал депрессии и тревоги Бека. Приверженность лечению по опроснику количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) у всех пациентов изучали в период посттрансплантационной нейтропении. **Результаты.** МРП развился у 83% пациентов и был тяжелым у 8.3% из них. Все больные с МРП II–IV степени испытывали болевые ощущения различной интенсивности. При этом на сильную, сильнейшую и невыносимую боль указывали пациенты с поражением слизистой III и IV степени. Доля пациентов с выраженными психическими расстройствами (тревожным и депрессивным состоянием) составила 37%. Прогрессирующее течение депрессии на фоне боли, ассоциированной с МРП, отмечено у 33% пациентов с сопутствующей тревогой. Сниженный уровень индекса приверженности лечению был выявлен у 88% пациентов, высокий – лишь у 12%. **Заключение.** Высокие баллы при оценке боли у пациентов сопровождался риском развития и/или усугубления психических нарушений. Проблема приверженности лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, а также важных проблем, так как низкий индекс приверженности лечению можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития МРП. Стандартом диагностики психического статуса больных в настоящее время являются скрининговое тестирование по специализированным опросникам и, при необходимости, клиническое интервью.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, мукозит ротовой полости, болевой синдром, опросник боли Мак-Гилла, шкала катастрофизации боли, депрессия, тревога, приверженность лечению.

Abstract

Purpose. To study the level of pain syndrome and formation of psychiatric disorders in patients with multiple myeloma (MM) and oral mucositis (OM) during post-transplantation neutropenia. **Materials and methods.** 58 patients with multiple myeloma (44 women and 14 men, median age 52 years) who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (melphalan 140–200 mg/m²) were included in the prospective study. Clinical course of mucositis under myelotoxic agranulocytosis was assessed from +3 to +14 auto-HSCT days. Severity of oral mucous damage was evaluated by WHO classification scales. To study the level of pain syndrome associated with oral mucositis, McGill pain questionnaire and the pain catastrophizing scale were used. Symptoms of anxiety and depression were identified before pre-transplant preparation and after the clinical picture of auto-HSCT mucositis had developed. Beck's depression and anxiety scales were used. Compliance to treatment (CAT-25) during post-transplantation neutropenia was studied in all patients. **Results.** Oral mucositis (OM) developed in 83% of patients; in 8.3% it was in the severe form. All patients with oral mucositis of degree II–IV experienced pain of different intensity. "Strong", "very strong" and "intolerable" pain was registered in patients with mucous lesion of degree III and IV. Proportion of patients with pronounced psychiatric disorders (anxiety and depression) amounted to 37%. Progressive depression and anxiety with simultaneous pain syndrome caused by OM was noted in 33%. Decreased index of compliance to treatment was found in 88% of patients, and high index – only in 12%. **Conclusion.** Patients with high pain level were more inclined to develop and/or to aggravate psychiatric disorders. Compliance to treatment is still a relevant, complicated and difficult to solve problem; but at the same time, it is an important one, since the low index of compliance to treatment can be considered as an additional risk factor for OM development. Screening testings with specialized questionnaires and, if necessary, clinical interviews are currently the standard for diagnosing patient's mental status.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, oral mucositis, pain syndrome, McGill pain questionnaire, pain catastrophizing scale, depression, anxiety, compliance to treatment.

Ссылка для цитирования: Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Болевой синдром и психические нарушения при посттрансплантационном мукозите ротовой полости у больных множественной миеломой. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 4: 62–68.

Таблица 1

Лестница обезболивания ВОЗ

Первая ступень Слабая боль (ВАШ < 40%)	Парацетамол/НПВС ± адъюванты
Вторая ступень Умеренная боль (ВАШ 40–70%)	Сильный опиоид или сильный в низкой дозе ± парацетамол/НПВС ± адъюванты
Третья ступень Сильная боль (ВАШ > 70%)	Сильный опиоид ± парацетамол/НПВС ± адъюванты

Примечание. Адъюванты: кортикостероиды, антидепрессанты, антиконвульсанты. ВАШ – визуально-аналоговая шкала. НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

Мукозит ротовой полости (МРП) – воспалительное и/или язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости, являющееся одним из наиболее распространенных побочных эффектов противоопухолевой терапии [1].

МРП, вызванный химиотерапией, начинается обычно через четыре-пять дней после завершения лечения и достигает пика приблизительно через пять дней от начала развития [2]. Слизистая оболочка полости рта становится гиперемированной и отечной, а вскоре в зоне поражения появляется участок с псевдомембранозным налетом. В некоторых случаях под ним образуется некротическая зона (эрозии, язвы) [3]. Тяжелый МРП может явиться «входными воротами» анаэробной и вирусной инфекций при трансплантации костного мозга [4, 5].

Ярко выраженный болевой синдром появляется в результате активации ноцицептивных рецепторов на фоне повреждения тканей [6]. Боль в полости рта пациенты часто описывают как жгучую, тупую и ноющую, усиливающуюся при попытках открыть рот, изменить положение языка, совершить глотательные движения [7]. Как следствие, пациенты отказываются от пищи [8], нарушается сон, снижается настроение, манифестирует либо усиливается раздражительность [9, 10]. При этом у больных могут присоединяться такие психопатологические расстройства, как тревога и депрессия [11], в некоторых случаях с признаками растерянности [12].

Среди больных множественной миеломой (ММ), которым выполняется трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с применением высоких доз противоопухолевого средства алкилирующего действия мелфалана, частота МРП достигает 75–100% [4, 13–15].

Степень болевого синдрома на фоне МРП у больных ММ изучалась в проспективном исследовании I. Sakellari и соавт. [16] с использованием опросника болезненности во рту и горле MTS (mouth and throat soreness) [17]. Пациентам предлагалось оценить общую болезненность рта и горла за последние 24 часа по шкале от 1 до 10. Больные заполняли опросник в трех временных точках: в день поступления, на 7-й день после ауто-ТГСК и при выписке из отделения трансплантации. Средний балл MTS у пациентов с МРП составлял 0 в первый день и увеличивался до 2.5 на 7-й день (25% пациентов сообщили о 6 баллах). О полной регрессии мукозита при выписке свидетельствовало возвращение среднего балла MTS к нулю.

В связи с отсутствием эффективных методов лечения МРП альянс Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) делает особый акцент на профилактику МРП [18]. Для снижения риска МРП, сопровождающегося болевым синдромом, используется оральная криотерапия: применение до и во время химиотерапии кубиков льда, холодной воды, мороженого в ротовой полости. Под воздействием холода вызывается локальная вазоконстрикция и снижается приток крови к слизистой полости рта, в результате чего уменьшается степень воздействия на слизистую цитотоксических препаратов [19].

В сравнительном исследовании J. Chen и соавт. [20], включавшем 140 больных ММ после ауто-ТГСК, было убедительно показано, что у пациентов, получавших криотерапию, повреждение слизистой ротовой полости наблюдалось в 71% случаев, а в группе больных без криотерапии – в 96% случаев. По информации электронных

баз данных, количество исследований, поддерживающих применение криотерапии, растет [21, 22].

Единичные исследования были посвящены оценке эффективности использования палифермина (рекомбинантный фактор роста кератиноцитов человека (KGF), стимулирует дифференцировку, пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток) для профилактики поражения слизистой ротовой полости у больных ММ после ауто-ТГСК [16, 23]. Исследование, включавшее 281 больного, значимой эффективности палифермина не показало [24].

При наличии боли легкой степени лечение МРП начинается с полосканий антисептическими растворами, в случае их неэффективности добавляют местные анестетики. Принципы терапии боли, связанной с онкологическими заболеваниями, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ – World Health Organization, WHO) в 1996 г., остаются актуальными до сих пор, несмотря на регулярно проводимые обновления списка рекомендуемых анальгетиков. ВОЗ рекомендует трехступенчатую лестницу обезболивания (табл. 1), предполагающую возможность оценки интенсивности боли самим пациентом [25].

Ряд исследований посвящен изучению взаимосвязи боли и психического статуса, в частности депрессии, у онкологических больных [11, 26]. Сообщалось, что по мере усугубления симптомов депрессии жалобы на боль и ее интенсивность становились чаще. Одновременно наблюдалась и обратная зависимость депрессии от тяжести боли [27]. В ряде случаев развитию депрессии предшествовало состояние тревоги [28].

Цель исследования – изучить клинические особенности болевого синдрома и психических расстройств, формирующихся у пациентов с ММ на фоне МРП в период посттрансплантационной нейтропении.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 58 больных ММ (44 женщины и 14 мужчин, медиана возраста 52 года), которым в отделении гематологии и химиотерапии парпротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с января по сентябрь 2023 г. была выполнена ауто-ТГСК после кондиционирования мелфаланом в дозе 140–200 мг/м². Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG, 2014).

До выполнения ауто-ТГСК все пациенты осматривались врачом-стоматологом, ротовая полость была санирована.

Во время введения высоких доз мелфалана всем больным с целью профилактики посттрансплантационного МРП проводили оральную криотерапию. Первые проявления МРП отмечались через пять-шесть дней со дня окончания инфузии мелфалана (первый-второй день агранулоцитоза), достигая пика в течение четырех-пяти дней.

Анализ клинического течения МРП на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводили в период с 3-го по 14-й день после ауто-ТГСК. Степень тяжести МРП определяли в соответствии с классификацией ВОЗ: I степень – эритема, болезненность встречается редко, II степень – изъязвление, возможность есть твердую пищу, III – изъязвление, приводящее к необходимости жидкого питания, IV – изъязвление, сопровождающееся отсутствием возможности питаться через рот [1].

У 10 (17.2%) больных в период посттрансплантационного миелотоксического агранулоцитоза мукозит отсутствовал, у 48 (82.8%) больных развился МРП (10 мужчин, 38 женщин).

Для изучения болевого синдрома у пациентов использовали следующие опросники:

- опросник боли Мак-Гилла (McGill pain questionnaire, MPQ): характеризует качество и интенсивность боли, состоит из 20 разделов, включающих 78 параметров для оценки сенсорного (восприятие), аффективного (внешнее проявление эмоций) и эвалюативного (субъективная оценка интенсивности боли) восприятий. Каждый дескриптор боли соответствует одному баллу. Таким образом, итоговая сумма баллов для сенсорного фактора варьирует от 0 до 54, для аффективного – от 0 до 19, для эвалюативного – от 0 до 5;
- шкала катастрофизации боли (Pain catastrophizing scale, PCS): описывает мысли и чувства, испытываемые пациентами во время боли, и состоит из трех субшкал: 1) мысленная жвачка – навязчивые мысли, тревога, неспособность противостоять мыслям о боли (максимальный балл – 16); 2) преувеличение – переоценка тяжести боли, ожидание негативных последствий (максимальный балл – 12); 3) безнадёжность – аггравация силы и значения болевого синдрома, неспособность совладания с болью (максимальный балл – 24). Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов на 13 вопросов, максимальные значения при этом составляют 52 балла и свидетельствуют о наивысшем уровне катастрофизации боли пациентом.

Оценку боли (опросник MPQ) и катастрофизации боли (опросник PCS) выполняли у пациентов с болевым синдромом на фоне развернутой клинической картины МРП.

Для выявления симптомов психических расстройств больных использовали следующие опросники:

- шкала тревоги Бека (Beck anxiety inventory, BAI): направлена на скрининг симптомов тревоги и оценку степени ее выраженности и состоит из 21 вопроса, оценивающего чувство тревоги по трехбалльной системе. Итоговая сумма баллов, варьирующая в пределах до 21 балла включительно, свидетельствует о незначительном уровне тревоги, в пределах от 22 до 35 баллов – означает среднюю выраженность тревоги, выше 36 баллов (при максимуме 63 балла) – свидетельствует о высокой тревоге;
- шкала депрессии Бека (Beck depression inventory, BDI): направлена на скрининг симптомов депрессии и состоит также из 21 вопроса, касающегося наиболее ча-

сто встречаемых специфических симптомов и жалоб, с ответами по трехбалльной системе. Итоговая сумма баллов 0–9 свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов, 10–15 – о легкой депрессии, 16–19 – об умеренной депрессии, 20–63 – о выраженной и тяжелой депрессии;

- опросник приверженности лечению (КОП-25): включает 25 вопросов и позволяет определить важность для пациента и его готовность к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни. Суммированием баллов в каждой категории рассчитывается интегральная приверженность лечению (ИПЛ) со следующими значениями: 50% и менее свидетельствует о низкой приверженности лечению больных, 51–75% – о средней, более 76% – о высокой приверженности.

Оценку симптомов тревоги и депрессии проводили до начала предтрансплантационной подготовки и на фоне развернутой клинической картины МРП после ауто-ТГСК. IPL определяли у всех пациентов в период посттрансплантационной нейтропении.

Расчеты проводили в статистическом пакете IBM SPSS Statistics 21 с учетом методических рекомендаций по дизайну исследования и анализу данных психометрических опросников [29]. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №171 от 27.04.2023), информированное согласие пациентов на включение в исследование получено.

Результаты

Среди 48 пациентов с диагностированным МРП в 24 случаях было определено повреждение слизистой ротовой полости I степени, в 20 случаях – II степени, в трех – III степени, а у одного пациента наблюдались участки некротизированной ткани, что соответствовало IV степени тяжести мукозита.

В эпителиальных клетках слизистой полости рта у 4 (8%) больных с МРП были выявлены ДНК герпесвирусов (вирус простого герпеса I и II типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека VI типа). При этом обнаружение ДНК того или иного герпесвируса не сопровождалось более тяжелым течением стоматита и не влияло на состав микрофлоры.

При культуральном исследовании мазка из ротовой полости у 14 (29%) больных с мукозитом микроорганизмы выявлены не были, у остальных обнаруживался рост различных видов бактерий (*Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri* и др.). Статистически значимой связи микробиологических результатов мазков и степени МРП выявлено не было.

Продолжительность течения МРП в раннем посттрансплантационном периоде у больных ММ составила от семи до девяти дней. После восстановления показателей гемограммы клиника химиотерапевтического МРП регрессировала.

У пациентов с МРП I степени болевого синдром отсутствовал. Оценка интенсивности боли по опросникам MPQ и PCS проводилась у 24 больных с поражением слизистой полости рта II–IV степени.

Большинство пациентов ($n = 17$; 85%) с МРП II степени характеризовали интенсивность боли как «слабую»,

Таблица 2

Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале MPQ в зависимости от степени МРП

Степень МРП	Интенсивность боли	Число больных
II (n = 20)	Слабая	17/20
	Умеренная	3/20
III (n = 3)	Умеренная	1/3
	Сильная	1/3
	Невыносимая	1/3
IV (n = 1)	Сильнейшая	1/1

Таблица 3

Оценка катастрофизации боли по субшкалам опросника PCS в зависимости от степени МРП

Степень МРП	Субшкалы PCS	Число больных
II (n = 20)	Мысленная жвачка	9/20
	Безнадежность	7/20
	Преувеличение	4/20
III (n = 3)	Мысленная жвачка	2/3
	Безнадежность	1/3
IV (n = 1)	Мысленная жвачка	1/1

еще три пациента – как «умеренную». Выраженная эмоциональная реакция на боль по аффективной шкале опросника MPQ у пациентов с мукозитом II степени не наблюдалась. Пациенты с мукозитом III и IV степенями оценивали боль как «умеренную», «сильную», «сильнейшую» и «невыносимую» (табл. 2). При этом выявлялись (при оценке выше 6 баллов) раздражительность, отчаяние, досада, злость и ярость.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS (табл. 3) самые высокие баллы (> 10) приходились на субшкалы «мысленная жвачка» и «безнадежность». Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (< 4 баллов).

Оценка возможных изменений психометрических показателей на фоне болевого синдрома, обусловленного МРП, проведена у 24 больных.

Результаты исследования тревожного состояния по шкале ВАИ до начала предтрансплантационного кондиционирования указывали на отсутствие тревоги у 13 больных и наличие незначительных тревожных проявлений у 6 больных. Средняя выраженность тревоги отмечена у четырех пациентов, высокий уровень тревоги – у одного. При повторной оценке тревожного состояния на фоне болевого синдрома признаки тревоги сохранялись прежними за исключением одного пациента с МРП II степени, у которого выраженность тревоги снизилась со средней до незначительной.

Первичная оценка депрессивного состояния по шкале BDI определила отсутствие депрессии у восьми больных, легкую депрессию – у десяти, умеренную – у четырех и тяжелую – у двух пациентов (рис. 1). При повторном изучении депрессивного состояния на фоне болевого синдрома проявления депрессии были в прежнем объеме у 16 пациентов. Усугубление тяжести депрессии на один уровень отмечено у пяти больных с МРП II–III степени и на два уровня – у трех больных с МРП III–IV степени. При этом следует отметить, что у четырех пациентов усугубление симптомов депрессии наблюдалось на фоне незначительной тревоги, у одного пациента – на фоне высокого уровня тревоги и только у трех больных до начала предтрансплантационной подготовки тревога отсутствовала.

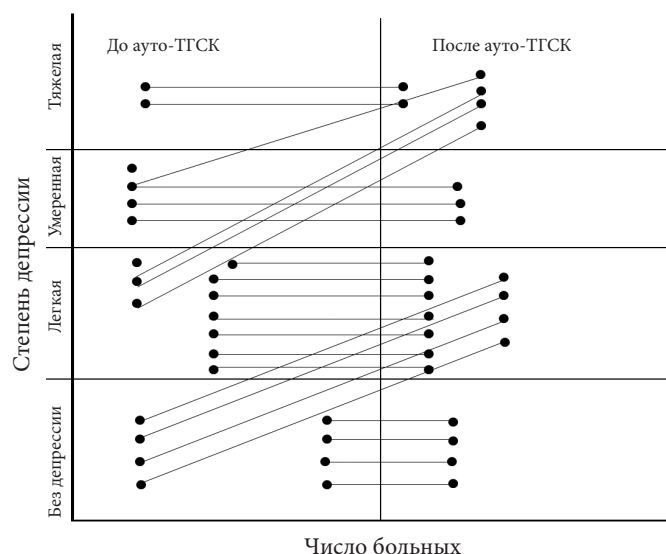


Рис. 1. Изменение выраженности депрессии у больных МРП на фоне МРП (n = 24)

Среди 58 больных, заполнявших опросник КОП-25 в период посттрансплантационного агранулоцитоза, у 23 (40%) пациентов была выявлена низкая приверженность лечению, у 28 (48%) пациентов – средняя и лишь у 7 (12%) – высокая. С целью определения возможного влияния приверженности лечению на возникновение МРП было проведено сопоставление ИПЛ у мужчин и женщин с наличием и отсутствием МРП (табл. 4). Оказалось, что ИПЛ у женщин с мукозитом был достоверно ниже, чем у женщин без мукозита (59% в сравнении с 74%). Аналогичное сопоставление ИПЛ у мужчин было затруднено из-за малочисленности группы.

Обсуждение

В практических рекомендациях RUSSCO (2021) по лечению и профилактике мукозитов [1] указано, что стандартная химиотерапия онкологических больных в 30–40% случаев сопровождается развитием мукозита.

Сравнение характеристик больных ММ с МРП и без МРП

Показатель	Мужчины с МРП, n = 10	Мужчины без МРП, n = 4	p
Интегральная приверженность лечению, % (КОП-25)	59 (37–80)	69 (51–78)	0.52
Показатель	Женщины с МРП, n = 38	Женщины без МРП, n = 6	p
Интегральная приверженность лечению, % (КОП-25)	59 (44–74)	74 (60–89)	0.05

Примечание. Показатели представлены в виде: интегральная приверженность лечению (%) и медиана (межквартильный размах).

Наиболее часто МРП развивается после высокодозной лучевой терапии по поводу рака головы и шеи (85–100%) и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (75–100%). При этом тяжелое поражение слизистой полости рта (III–IV степени) может достигать 25–45% и даже 25–60% соответственно.

М. Graziutti и соавт. изучали течение МРП после ауто-ТГСК у 381 пациента с ММ. Частота этого осложнения в период агранулоцитоза равнялась 75%, причем у 21% пациентов мукозит был тяжелым [30]. По итогам нашего исследования, частота МРП у больных ММ на фоне агранулоцитоза в ранние сроки после ауто-ТГСК составила 83%. МРП III–IV степени тяжести наблюдались значительно реже – у 8.3% пациентов, в то время как у 50% больных клиника МРП не превышала I степень. Малая частота тяжелых МРП, вероятнее всего, объясняется применением криотерапии у всех больных.

В результате проведенного исследования было отмечено, что все больные с МРП II–IV степени испытывали болевой синдром различной интенсивности. При этом на сильную, сильнейшую и невыносимую боль указывали пациенты с МРП III и IV степени. Боль нарушала возможность перорального приема пищи, снижала физическую активность, приводила к психологическому дискомфорту и резкому снижению качества жизни у пациентов. В связи с этим для купирования боли при МРП необходим комплексный подход, обеспечивающий воздействие на различные звенья болевого синдрома (повреждение слизистой, сенсibilизацию болевых рецепторов, выработку медиаторов воспаления).

В исследовании N. Suzuki и соавт. [31], посвященном распространенности различных симптомов психических расстройств у пациентов с впервые диагностированной ММ, сообщалось о наличии депрессии у 30% пациентов. В то же время в работе S. Niazi и соавт. [32] частота сопутствующих аффективных расстройств у больных ММ на индукционном этапе достигала 42%. Доля пациентов с ММ с выраженными психическими расстройствами на фоне посттрансплантационного агранулоцитоза в нашем исследовании составила 37%.

Повышенная встречаемость тревоги у наших пациентов могла быть связана с неполнотой представлений о предстоящей ауто-ТГСК. Однако отсутствие усиления выраженности тревоги на фоне болевого синдрома, ассоциированного с МРП, можно трактовать как результат высокой организации психологической поддержки медицинскими работниками трансплантационного отделения.

J.W. Tiller и соавт. [33] отмечал возможность развития и/или усугубления депрессивного расстройства на фоне тревоги. В нашем исследовании также отмечено усугубление симптомов депрессии у пациентов с сопутствующим тревожным состоянием. Данный факт

диктует необходимость проведения скрининга психических нарушений у пациентов до ауто-ТГСК для их своевременного выявления и коррекции.

H. Shi и соавт. [34] провели исследование, результаты которого подтвердили, что усиление выраженности депрессивного состояния у пациентов может быть ассоциировано с болевым синдромом. По результатам проведенного нами исследования, эскалация тяжести депрессии на фоне боли, ассоциированной с МРП, наблюдалась у 8 (33%) пациентов, а при мукозите III–IV степени – у всех четырех пациентов.

М. Gruszczyńska и соавт. [35] указывают, что адекватное сотрудничество между пациентом и врачом в процессе лечения имеет первостепенное значение для успешной терапии. В настоящее время неудовлетворительная приверженность лечению является доказанным фактором риска развития различных осложнений заболевания [36, 37]. По результатам нашего исследования, сниженный уровень ИПЛ был выявлен у 51 (88%) пациента, высокий – лишь у 7 (12%), что можно рассматривать как фактор риска развития МРП, дополнительный к основной причине – миелотоксическому агранулоцитозу.

Заключение

Проведенное нами исследование было сосредоточено на группе больных ММ с МРП, возникшим на фоне посттрансплантационного агранулоцитоза. Были изучены характеристика болевого синдрома, а также наличие и выраженность симптомов тревоги и депрессии. Результаты исследования показали, что чем выше оценка степени болевых ощущений у пациента, тем выше риск развития и/или усугубления психических нарушений, в частности депрессии. Поскольку тревожные и депрессивные расстройства могут оставаться незамеченными и, следовательно, некупируемыми в процессе лечения основного заболевания и его осложнений, стандартом диагностики психического статуса больных сохраняются скрининговое тестирование по специализированным опросникам и клиническое интервью.

Проблема приверженности лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность вносят свой вклад очень большое количество факторов, влияющих на совершенно разные стороны этого многогранного и многоликого понятия. Однако по результатам исследования показано, что низкий ИПЛ можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития МРП. Предоставление пациенту достаточных знаний о заболевании, режиме и важности приема препаратов может способствовать увеличению приверженности лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Семглазова Т.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11. – № 3s2. – С. 51. [Semiglazova T.Yu. et al. Practical recommendations for the treatment and prevention of mucositis. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. – 2021. – V. 11. – No 3s2. In Russian]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51.
2. Sonis S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities // J. Support Oncol. – 2007. – Т. 5. – No 9. Suppl. 4. – P. 3–11.
3. Popruchenko T.V. et al. Chemotherapeutic oral mucositis: current state of the problem // Modern dentistry. – 2011. – No 2. – P. 14–20.
4. Менделеева Л.П. и др. Инфекционные осложнения после трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток при гемобластозах // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 7. – С. 33–39. [Mendeleva L.P. et al. Infectious complications after transplantation of autologous hematopoietic cells in hemoblastoses // Therapeutic archive. – 2005. – V. 77. – No 7. – P. 33–39. In Russian].
5. Miranda-Silva W. et al. Herpesviruses in the oral cavity of patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with oral mucositis // Clinical Oral Investigations. – 2020. – V. 24. – P. 3597–3608. DOI: 10.1007/s00784-020-03234-3.
6. Казеко Л.А. и др. Оральный мукозит: клиника, диагностика, лечение. – Минск: БГМУ, 2021. [Kazeko L.A. et al. Oral mucositis: clinical presentation, diagnostics, treatment. – Minsk: BSMU, 2021. In Russian].
7. Саржевский В.О. и др. Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 343–353. [Sarzhovsky V.O. et al. Changes in the gastrointestinal tract during high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in patients with oncohematological diseases // Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. – 2014. – V. 7. – No 3. – P. 343–353. In Russian].
8. Саржевский В.О. и др. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7. – № 3. – С. 123–128. [Sarzhovsky V.O. et al. Features of pathogenesis, clinical manifestations, prevention and treatment of mucositis in cancer patients // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov. – 2012. – V. 7. – No 3. – P. 123–128. In Russian].
9. Выборных Д.Э. Психические расстройства у больных с заболеваниями системы крови (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – № 2. – С. 26–35. [Vybornykh D.E. Mental disorders in patients with diseases of the blood system (literature review) // Mental disorders in general medicine. – 2013. – No 2. – P. 26–35. In Russian].
10. Самушия М.А. и др. Психические расстройства в онкологической практике // Лекции по психосоматике. – 2014. – С. 117–140. [Samushiya M.A. et al. Mental disorders in oncological practice // Lectures on psychosomatics. – 2014. – P. 117–140. In Russian].
11. Казанцева Т.В. и др. Лучевые повреждения полости рта при лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и их психологические аспекты // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – № 4 (13). – С. 52–57. [Kazantseva T.V. et al. Radiation injuries of the oral cavity in the treatment of malignant neoplasms of the maxillofacial region and their psychological aspects // Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Series: Medical Sciences. – 2018. – No 4 (13). – P. 52–57. In Russian]. DOI: 10.25587/SVFU.2018.4(13).20745.
12. Романенко И.Г. и др. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта. – Минск, 2019. [Romanenko I.G. et al. Prediction of oral mucositis symptoms in patients with oral mucosa cancer. – Minsk, 2019. In Russian].
13. Lalla R.V. et al. Mucositis guidelines leadership group of the multinational association of supportive care in cancer and international society of oral oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // Cancer. – 2014. – V. 120. – No 10. – P. 1453–1461. DOI: 10.1002/cncr.28592.
14. Vokurka S. et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study // Supportive care in cancer. – 2006. – V. 14. – P. 974–976. DOI: 10.1007/s00520-006-0031-z.
15. Торопова И.Ю. и др. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластомами на фоне программной химиотерапии // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56. – № 6. – С. 10–19. [Toropova I.Yu. et al. Clinical monitoring of infectious complications in patients with hematologic malignancies during programmed chemotherapy // Hematology and Transfusiology. – 2011. – V. 56. – No 6. – P. 10–19. In Russian].
16. Sakellari I. et al. A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation // Annals of hematology. – 2015. – Т. 94. – P. 1733–1740. DOI: 10.1007/s00277-015-2437-5.
17. Stiff P.J. et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess

- impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) // Bone marrow transplantation. – 2006. – V. 37. – No 4. – P. 393–401. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705250.
18. Swarm R.A. et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2019. – V. 17. – No 8. – P. 977–1007.
 19. Sharifi H. et al. Oral cryotherapy for preventing chemotherapy-induced oral mucositis: An effective but yet neglected strategy // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2017. – V. 13. – No 2. – P. 386–387. DOI: 10.4103/0973-1482.213699.
 20. Chen J. et al. Icing oral mucositis: oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant // Journal of Oncology Pharmacy Practice. – 2017. – V. 23. – No 2. – P. 116–120. DOI: 10.1177/1078155215620920.
 21. Wang L. et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials // PloS one. – 2015. – V. 10. – No 5. – P. e0128763. DOI: 10.1371/journal.pone.0128763.
 22. Baysal E. et al. Effects of cryotherapy in preventing oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients: Literature review // Complementary Therapies in Clinical Practice. – 2019. – V. 35. – P. 342–347. DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.03.017.
 23. Stiff P.J. et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – V. 24. – No 33. – P. 5186–5193. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8340.
 24. Blijlevens N. et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden // Bone marrow transplantation. – 2013. – V. 48. – No 7. – P. 966–971. DOI: 10.1038/bmt.2012.257.
 25. Когония Л.М. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2021. – V. 11. – № 3 S2–2. – P. 167–186. [Kogoniya L.M. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients // Malignant tumors. – 2021. – V. 11. – No 3 S2–2. – P. 167–186. In Russian].
 26. Выборных Д.Э. и др. Соматогенные и соматогенно спровоцированные психозы при заболеваниях системы крови. Факторы риска развития соматогенных психозов при заболеваниях системы крови // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – № 7. – С. 38–43. [Vybornykh D.E. et al. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in diseases of the blood system. Risk factors for the development of somatogenic psychoses in diseases of the blood system // Therapeutic archive. – 2008. – V. 80. – No 7. – P. 38–43. In Russian].
 27. Von Korff M. et al. An epidemiologic comparison of pain complaints // Pain. – 1988. – V. 32. – No 2. – P. 173–183. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90066-8.
 28. Выборных Д.Э. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2019. – Т. 53. – № 2. – С. 20–36. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36. [Vybornykh D.E. et al. Cognitive impairments in patients with hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. – 2019. – V. 53. – No 2. – P. 20–36. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36. In Russian].
 29. Heeringa S.G. et al. Applied Survey Data Analysis (2nd ed.). Chapman and Hall/CRC. – 2017. <https://doi.org/10.1201/9781315153278>.
 30. Grazziutti M.L. et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model // Bone marrow transplantation. – 2006. – V. 38. – No 7. – P. 501–506. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705471.
 31. Suzuki N. et al. Symptoms and health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter prospective cohort study // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2022. – V. 52. – No 2. – P. 163–169. DOI: 10.1093/jjco/hyab178.
 32. Niazi S. et al. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma // Blood advances. – 2018. – V. 2. – No 10. – P. 1120–1128. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016717.
 33. Tiller J.W.G. Depression and anxiety // Medical Journal of Australia. – 2012. – T. 1. – № 4. DOI: 10.5694/mja12.10628. PMID: 25370281.
 34. Shi H. et al. Pain as a risk factor of depression and anxiety symptoms with multiple myeloma during maintenance therapy // Frontiers in Psychology. – 2022. – V. 13. – P. 1015497. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.1015497.
 35. Gruszczyńska M. et al. Selected psychological aspects and medication adherence in oncological patients // Cancer Medicine. – 2020. – V. 9. – No 3. – P. 943–950. DOI: 10.1002/cam4.2691.
 36. Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know // Medical care. – 2005. – V. 43. – No 6. – P. 517–520. DOI: 10.1097/01.mlr.0000166617.68751.5f.
 37. Kardas P. Prevalence of non-adherence to medication among patients treated for selected chronic conditions // Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. – 2011. – V. 31. – No 184. – P. 215–220.

ДЕМОНСТРАТИВНО-ШАНТАЖНОЕ АУТОАГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В НАРКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР

Я.А. Степанов^{1*}, В.Л. Рейнюк², С.В. Кузнецов^{2,3}, Т.В. Агibalова¹, А.В. Масыкин¹, М.Д. Степанова⁴,
Д.А. Халютин⁵, Д.А. Тарумов⁵, И.К. Николаев⁶

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург

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

⁴ ООО «Клиник-ТУР», Москва

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

⁶ ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джanelидзе», Санкт-Петербург

THE DEMONSTRATIVE BLACKMAILING SELF-AGGRESSIVE BEHAVIOUR OF PATIENTS DURING THEIR HOSPITALIZATION IN A NARCOLOGICAL HOSPITAL

Ya.A. Stepanov^{1*}, V.L. Rejniuk², S.V. Kuznetsov^{2,3}, T.V. Agibalova¹, A.V. Masyakin¹, M.D. Stepanova⁴,
D.A. Khalyutin⁵, D.A. Tarumov⁵, I.K. Nikolayev⁶

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, Moscow, Russia

² Academician S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ LLC «Clinic-TOUR», Moscow, Russia

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

⁶ I.I. Janelidze Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia

*E-mail: Nachsmi@mail.ru

Аннотация

Введение. Аутоагрессивное поведение широко распространено в наркологической практике, но зачастую носит демонстративно-шантажный характер с мотивацией «с целью госпитализации». **Цель исследования** – провести сравнительную оценку демонстративно-шантажного суицидального поведения «с целью госпитализации» у пациентов наркологического профиля в зависимости от вида аутоагрессии. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный количественный анализ электронных историй болезни пациентов с аутоагрессивным поведением при госпитализации в наркологический стационар (n = 64 920). Оценивали психометрические показатели 93 пациентов с аутоагрессивным поведением по шкалам: риска суицида Пирсона, суицидальных интенций Пирса, госпитальной шкале тревоги и депрессии, импульсивности Барратта. Все пациенты были разделены на группы: «суицидальные мысли» (n = 33), «суицидальные намерения» (n = 30), «суицидальные приготовления и попытки» (n = 30) – для внутригруппового выявления пациентов с мотивацией аутоагрессивных тенденций «с целью госпитализации» и анализа переводов в психиатрический стационар. **Результаты.** У 5.5% пациентов, поступивших в наркологический стационар, наблюдалось аутоагрессивное поведение, среди которых 0.5% были переведены в психиатрический стационар. Пациенты из группы «суицидальные приготовления и попытки» имели более выраженные нарушения аффективной сферы, импульсивности и повышенный суицидальный риск, чем пациенты из групп «суицидальные мысли» и «суицидальные намерения». Мотивация «с целью госпитализации» была характерна только для пациентов групп «суицидальные мысли» и «суицидальные намерения», а для пациентов группы «суицидальные приготовления и попытки» данный вид мотивации отсутствовал.

Заключение. Раскрыт подвид демонстративно-шантажного суицидального поведения «с целью госпитализации» на фоне желания получения наркологической помощи экстренным порядком. Показана распространенность и особенность клинических проявлений данных случаев, а также необходимость дальнейших исследований предварительного скрининга на предмет выявления у пациентов наркологического профиля истинной мотивации физического самоустранения.

Ключевые слова: суицид, аутоагрессивное поведение, синдром зависимости, психоактивные вещества.

Abstract

Introduction. The self-aggressive behaviour is a widespread phenomenon in the drug-addiction curative practice, but often, it may be demonstrative and blackmailing with desire “to be hospitalized.” **Purpose.** To conduct a comparative assessment of demonstrative-blackmailing suicidal behaviour in drug addiction patients with the motivation “to be hospitalized” depending on the type of their self-aggressive behaviour. **Materials and methods.** A retrospective quantitative analysis of electronic medical records of patients (n = 64 920) with self-aggressive behaviour during hospitalization to a narcologic hospital was made. 93 patients with self-aggressive behavior were examined for psychometric parameters by scales: Pearson suicide risk, Pearce suicidal intentions, hospital anxiety and

depression scale, Barratt impulsivity. The selected patients were divided into the following groups: suicidal thoughts ($n=33$), suicidal intentions ($n=30$), suicidal preparations and attempts ($n=30$) so as to select patients with the motivation of self-aggressive tendency "to be hospitalized" and to decide on their transfer to a psychiatric hospital. **Results.** The self-aggressive behaviour was registered in 5.5% of patients admitted to the narcologic hospital; 0.5% of which were transferred to a psychiatric hospital. Patients from the group of suicidal preparations and suicidal attempts had more pronounced disorders in the affective sphere, in the impulsivity level as well as had increased suicidal risk than patients from the group of suicidal thoughts and intentions. The motivation "to be hospitalized" was specific only for patients with suicidal thoughts and intentions, while this type of motivation was absent in patients with suicidal attempts and preparations. **Conclusion.** The subtype of demonstrative-blackmailing suicidal behaviour "to be hospitalized" was revealed in patients who wanted to get an urgent narcologic help. The authors describe the prevalence and features of clinical manifestation of such cases. They also underline the necessity to conduct further researches on the preliminary screening of drug-addict patients so as to identify their true motivation for physical suicide.

Keywords: suicide, self-aggressive behaviour, addiction syndrome, psychoactive substances.

Ссылка для цитирования: Степанов Я.А., Рейнюк В.Л., Кузнецов С.В., Азизалова Т.В., Масыкин А.В., Степанова М.Д., Халютин Д.А., Тарумов Д.А., Николаев И.К. Демонстративно-шантажное аутоагрессивное поведение пациентов при госпитализации в наркологический стационар. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 4: 69–74.

Введение

Суицидальное поведение – полиморфный по форме и мотивам вид аутоагрессий с зачастую трудно предсказуемым исходом. Завершенный суицид является редкой, но крайней формой аутоагрессий. На 8–10 попыток суицида приходится одна завершённая. В половом соотношении мужчины в 10 раз чаще совершают законченные суициды, чем женщины, а по суицидальным попыткам наблюдается обратная тенденция [1]. В группе исследований продемонстрировано, что суицидологические характеристики при опасном потреблении алкоголя для мужчин представляются более неблагоприятными, чем для женщин, что подтверждено посредством скрининговых методов оценки [2, 3]. Подростки более склонны к аутоагрессивному поведению ввиду психологических и физиологических перемен, а при употреблении психоактивных веществ (ПАВ) риск суицидов повышается [4, 5]. В ряде работ отмечено, что вне зависимости от развития социума, в любую эпоху его становления, количество лишаящих себя жизни в состоянии измененного сознания постоянно и составляет около 20% от всех суицидов [6–8].

Собственно к аутоагрессивному поведению относят суицидальные мысли, суицидальные намерения (идеи), суицидальные приготовления, суицидальные попытки (покушения) и непосредственно акт суицида. Эти формы также рассматриваются как последовательные стадии с увеличением вероятности летального исхода. До сих пор существует дискуссия насчет феноменологической принадлежности и различий между завершённым и незавершённым суицидами. Истинные суицидальные попытки отличаются от суицидальных попыток демонстративно-шантажного характера прежде всего наличием мотивации к физическому самоустранению [9].

В психиатрии и наркологии аутоагрессивное поведение является широко распространенным феноменом. По зарубежным данным, до 40% пациентов, обращающихся за лечением зависимости от ПАВ, сообщают о попытках суицида [10]. Отмечается много общего среди психологических характеристик пациентов с аутоагрессивным поведением и со сформированным синдромом зависимости. Употребление ПАВ напрямую приводит к саморазрушению, что некоторыми авторами справедливо представлено терминологией «хронический суицид» [11]. Во многих исследованиях по изучению аспектов личности пациентов со сформированным синдромом зависимости, склонных к аутоагрессивному поведению, установлено, что суицидальная аутоагрессия характерна для пограничного и тревожного типов личности,

которые характеризуются повышенной импульсивностью и аффективными нарушениями [12–14].

Аутоагрессивное поведение в наркологической практике вариативно и включает в себя следующие основные формы [9]:

- собственно передозировки ПАВ;
- нанесение самоповреждений с целью усиления наркотического эффекта;
- суицидальные намерения при постабстинентных астено-депрессивных состояниях;
- суицидальные попытки демонстративно-шантажного характера без истинных намерений умереть.

В целом оказание медицинской помощи при суицидальном поведении находится в объеме компетенций врача-психиатра, а при коморбидных расстройствах с наркологическими заболеваниями, в случае актуализации аутоагрессии осуществляется перевод пациентов в психиатрические стационары в недобровольном порядке [15]. Демонстративно-шантажное аутоагрессивное поведение, а также дезактуализация аутоагрессии по окончании острой интоксикации и после купирования абстинентного синдрома от алкоголя или ПАВ не вызывают необходимости оказания психиатрической медицинской помощи срочным порядком. Вместе с тем, по данным литературы, около 7% больных наркоманией погибают от суицида. Согласно результатам недавнего зарубежного исследования [16], рекомендуется проводить систематический скрининг суицидального риска у пациентов, обращающихся за лечением от проблем с зависимостью. В отечественных публикациях также отмечена необходимость предварительного интервью с целью проработки опасных суицидальных тенденций и уточнения аутоагрессивной направленности аддиктивного поведения [17].

Существует и обратная проблема. В последнее время участились госпитализации в «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (МНПЦ наркологии ДЗМ) по экстренным показаниям путем вызова бригады скорой медицинской помощи с декларированием намерений суицидального характера. В постинтоксикационный, постабстинентный периоды и непосредственно в момент поступления в приемное отделение такие пациенты могут объяснять «суицидальные намерения» желанием срочной госпитализации, минуя наркологический диспансер и признавая таким образом демонстративно-шантажный характер своего аутоагрессивного поведения. С целью надлежащей маршрутизации целесообразно предва-

Таблица 1

Группы пациентов при оценке демонстративно-шантажного аутоагрессивного поведения

Группа	Половое соотношение пациентов в группе (м/ж, %)	Средний возраст пациентов в группе, Ме (Q1; Q3)	Критерий включения в группу	Психометрические оцениваемые показатели*
Суицидальные мысли («Мысли»), n = 33	45/55	40 (27; 47)	Наличие неоформленных в суицидальные намерения или планы аутоагрессивных мыслей	1. Шкала оценки риска суицида Пирсона (The Sad Person Scale, SPS) [18]
Суицидальные намерения («Намерения»), n = 30	74/26	37 (30; 46)	Наличие планов аутоагрессии, не достигающих приготовлений или действий	2. Шкала суицидальных интенций Пирса (Pierce Suicide Intent Scale, PSIS) [19] 3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [20]
Суицидальные приготовления и попытки («Приготовления и попытки»), n = 30	74/26	35 (30; 44)	Собственно аутоагрессивные приготовления и действия	4. Шкала импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS) [21, 22]

* Оценку по исследуемым шкалам осуществляли в первый – третий день после госпитализации в отделение неотложной наркологической помощи или отделение реанимации и интенсивной терапии

рительное выявление пациентов наркологического профиля с высоким риском суицидального поведения и, наоборот, высокой вероятностью демонстративно-шантажных видов аутоагрессий.

Цель исследования – провести сравнительную оценку демонстративно-шантажного суицидального поведения «с целью госпитализации» у пациентов наркологического профиля в зависимости от вида аутоагрессии.

Материалы и методы

Исследование проводили в два этапа. На начальном этапе выполняли ретроспективный анализ электронных историй болезни на предмет количественного соотношения пациентов с аутоагрессивным поведением при госпитализации в МНПЦ наркологии ДЗМ к общему числу пациентов за период два года и три месяца. Госпитализации пациентов с аутоагрессивным поведением были идентифицированы по электронным историям болезней, в диагнозах которых фигурировало слово «суицид». Также проанализировано количество переводов пациентов в психиатрические стационары из МНПЦ наркологии ДЗМ с диагнозами, включающими слово «суицид».

В рамках второго этапа исследования осмотрено 93 пациента. Показатели выборки пациентов по исследуемым группам и оцениваемые психометрические показатели представлены в табл. 1 [18–22].

Общими критериями включения во все группы аутоагрессивного поведения являлись:

- поступление в наркологический стационар по экстренным показаниям;
- наличие психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением ПАВ (F1x.xx по МКБ-10);
- декларирование намерений и/или совершенные аутоагрессивные действия.

В каждой группе исследования производили дополнительный отбор пациентов, мотивация аутоагрессивного поведения которых заключалась в формулировке «с целью госпитализации», что выяснялось в процессе опроса.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе обследования пациентов, включала в себя вычисление первичных статистик (данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей) и статистического критерия Хи-квадрат Пирсона (сравнение трех групп по категориальному призна-

ку), который использовали для обработки процентных данных. Распределения оцениваемых психометрических показателей внутри каждой группы были приняты как отличные от нормальных, и их сравнение осуществлялось с применением U-критерия Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0.05$. Обработку данных осуществляли с помощью статистического пакета программ для социальных наук SPSS Statistics 17.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

По результатам ретроспективного анализа 64 920 архивных историй болезни количество госпитализируемых в наркологический стационар пациентов по причине аутоагрессивного поведения составило 3593 (5.5%) пациента, из которых 18 (0.5% от всех с аутоагрессивным поведением) были переведены в психиатрические стационары. Данный показатель может свидетельствовать о высокой частоте встречаемости демонстративно-шантажного аутоагрессивного поведения в наркологической практике.

Графический анализ результатов распространенности коморбидных психиатрических заболеваний у пациентов, переведенных из структурных подразделений МНПЦ наркологии ДЗМ в связи с суицидальными тенденциями недобровольным порядком, представлен на рис. 1.

Результаты оценки психометрических шкал, а также анализа взаимосвязи вида аутоагрессивного поведения с демонстративно-шантажной мотивацией «с целью госпитализации» и переводов в психиатрический стационар недобровольным порядком представлены в табл. 2, 3.

Обсуждение

В структуре патологий при госпитализации с аутоагрессивными тенденциями в наркологический стационар депрессивный эпизод средней степени тяжести (F32.10) – самая распространенная нозология при переводе в психиатрические стационары (39%) (см. рис. 1). Данные результаты являются закономерными и не противоречат хорошо изученному ранее влиянию коморбидных аффективных расстройств в формировании аутоагрессивного поведения при употреблении ПАВ и алкоголя.

По HADS показатель тревоги в группах «суицидальные намерения» и «суицидальные приготовления и попытки» не имел статистически значимых различий ($U = 359$ при

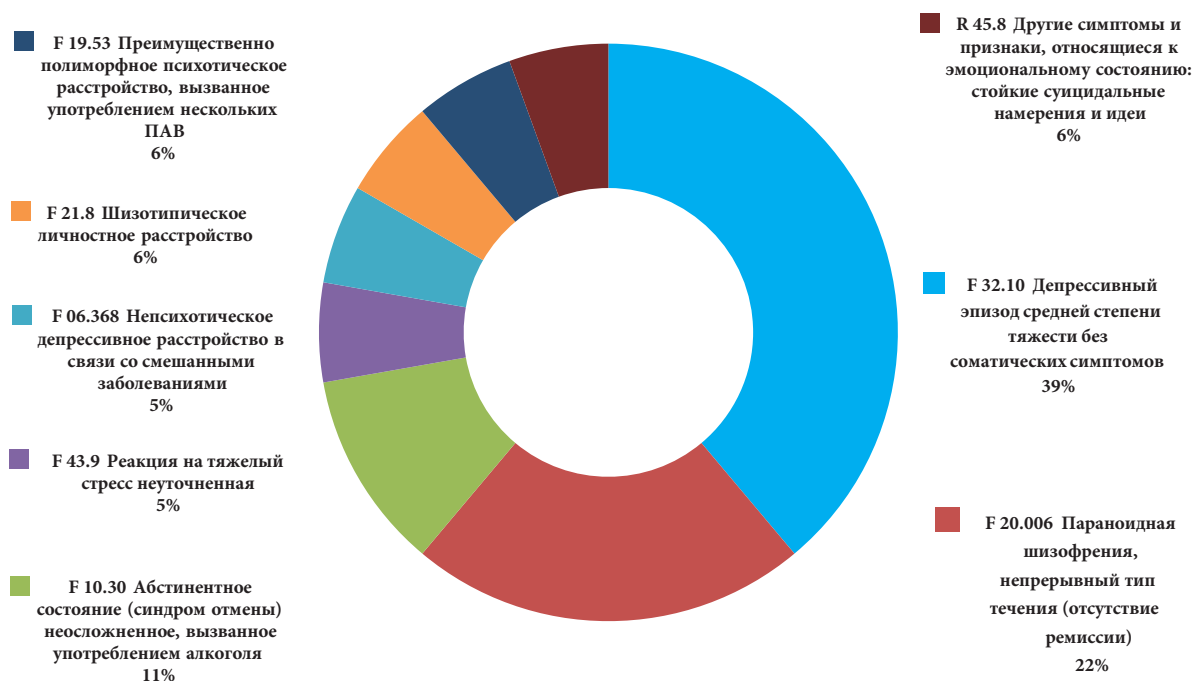


Рис. 1. Диагнозы (МКБ-10) при переводе в психиатрический стационар в недобровольном порядке

Таблица 2

Оценка психометрических характеристик аутоагрессивного поведения, Ме (Q1; Q3)

Группа	Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)		Шкала оценки риска суицида Пирсона (SAD PERSON)	Шкала суицидальных интенций Пирса (PSIS)	Шкала импульсивности Барратта (BIS)
	Тревога	Депрессия			
«Мысли», n = 33	1 (1; 2)	1 (0; 3)	2 (1; 3)	0 (0; 0)	50 (46; 51.8)
«Намерения», n = 30	7 (4.5; 8)	3 (2; 6)	3 (3; 5)	2 (0; 4)	58 (55; 60)
p*	0.0001	0.0002	0.0003	0.0001	0.0001
«Приготовления и попытки», n=30	7 (5; 9.5)	7 (5; 9.5)	4 (3; 6)	5 (2.75; 11)	60 (55.5; 70.3)
p*	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
p*	0.1781	0.0001	0.1405	0.0003	0.0737

* Уровень значимости различий (p) с группой «суицидальные мысли»

* Уровень значимости различий (p) с группой «суицидальные намерения»

Таблица 3

Анализ мотивации аутоагрессивного поведения «с целью госпитализации» и при переводе в психиатрический стационар для исследуемых групп

Показатель	Категории	Исследуемые группы, абс. (%)			p ₁ -p ₃	Значение критерия χ ²
		«суицидальные мысли»	«суицидальные намерения»	«суицидальные приготовления и попытки»		
Мотивация «с целью госпитализации»	Отсутствие	25 (68)	22 (64)	30 (100)	0.01	9.267
	Наличие	8 (32)	8 (36)	0 (0)		
Перевод в психиатрический стационар	Отсутствие	31 (100)	27 (97)	25 (88)	0.025	7.389
	Наличие	0 (0)	1 (3)	5 (12)		

p=0.1781), но отмечено достоверно более высокие значения в отличие от группы «суицидальные мысли» (U=94 при p=0.0001; U=91 при p=0.0001 соответственно). Показатель депрессии достоверно повышался во всех группах между собой: «суицидальные мысли» в сравнении с группой «суицидальные намерения» (U=217.5 при p=0.0002); «мысли» в сравнении с группой «приготовления и попытки» (U=108.5 при p=0.0001); «намерения» в сравнении с группой «приготовления и попытки» (U=188 при p=0.0001). Данные результаты свидетельствуют о более динамичном развитии депрессивных проявлений в стадийном формировании аутоагрессивного поведения, чем тревожных. Возможно,

тревожный аффект является компенсаторным в динамике аутоагрессивного поведения у пациентов наркологического профиля, состоятельность которого имеет тенденцию к истощаемости при возникновении непосредственно суицидальных действий.

По SPS выявлено достоверное повышение показателя между группами «мысли» в сравнении с группой «намерения» (U=216 при p=0.0003) и «мысли» в сравнении с группой «приготовления и попытки» (U=176 при p=0.0001). Различия между группами «намерения» в сравнении с группой «приготовления и попытки» достоверно не значимы (U=339.5 при p=0.1405). По шкале PSIS отмечено достоверное повы-

шение суицидального риска во всех группах: «суицидальные мысли» в сравнении с группой «суицидальные намерения» ($U = 179$ при $p = 0.0001$); «суицидальные намерения» в сравнении с группой «суицидальные приготовления и попытки» ($U = 195$ при $p = 0.0003$); «мысли» в сравнении с группой «приготовления и попытки» ($U = 46.5$ при $p = 0.0001$). Таким образом, по PSIS наблюдаются более дифференцированные показатели суицидального поведения пациентов наркологического профиля, что может быть объяснено наличием в методике оценочных характеристик обстоятельств суицидальных попыток, субъективных сведений о летальности и оценки суицидента о результате попытки (наличие/отсутствие сожаления, что выжил), а также медицинских критериев (вероятность смертельного исхода в случае отсутствия медицинского вмешательства).

По шкале BIS наблюдаются достоверные различия показателей в группах: «суицидальные мысли» в сравнении с группой «суицидальные намерения» ($U = 148$ при $p = 0.0001$); «суицидальные мысли» в сравнении с группой «суицидальные приготовления и попытки» ($U = 108$ при $p = 0.0001$). Достоверных различий по импульсивности в группах «суицидальные намерения» в сравнении с группой «суицидальные приготовления и попытки» ($U = 318$ при $p = 0.0737$) не выявлено, но отмечается тенденция к более высокому значению данного показателя, что объясняется более близкими по тяжести видами суицидального поведения, чем декларирование мыслей и желаний без оформленных действий или планов аутоагрессии.

Проведенный анализ мотивации аутоагрессивного поведения свидетельствует, что «с целью госпитализации» в наркологический стационар пациенты поступают с декларированием суицидальных мыслей и намерений, о чем свидетельствуют достоверные различия по данному критерию между группами (табл. 3). При приготовлениях и непосредственно попытках суицида не было зафиксировано ни одного случая госпитализации по данной мотивации. Анализ данных перевода в психиатрический стационар показал обратную динамику. Пациенты, декларирующие аутоагрессивные мысли, не нуждались впоследствии в оказании психиатрической помощи недобровольным порядком, а при суицидальных попытках и приготовлениях отмечались переводы в психиатрический стационар в 12% случаях.

В процессе интервью отмечено, что пациенты с суицидальными намерениями с мотивацией «с целью госпитализации» часто придумывают план суицида, что им представляется более убедительным при сообщении в скорую медицинскую помощь. Такие пациенты не нуждались в оказании психиатрической помощи недобровольным порядком. Вместе с тем в рамках настоящего исследования отмечены случаи истинных суицидальных намерений на фоне проявлений заболеваний, вызванных употреблением ПАВ или алкоголя. При наличии тяжелой коморбидной патологии, затрагивающей аффективную сферу психики, необходим перевод в психиатрический стационар недобровольным порядком.

Заключение

Демонстративно-шантажное суицидальное поведение вряд ли можно отнести к действиям с истинной мотивацией физического самоустранения, однако основные намерения при таком поведении зачастую носят аффективно окрашенный характер и в состоянии абстиненции или возобновления употребления алкоголя/ПАВ после ремиссии могут приводить к смертельным исходам. В рамках настоящего исследования раскрыт подвид демонстративно-шантажного суицидального

поведения, основной характеристикой которого являются проявления заболеваний, связанных с приемом алкоголя или ПАВ на фоне желания получения наркологической помощи экстренным порядком, минуя наркологический диспансер. Опасность относительно высокой распространенности данного явления связана с потенциальной перегруженностью бригад медицинской помощи, в связи с чем у пациентов с аутоагрессивными действиями с истинной мотивацией самоустранения может повышаться риск завершенной суицидальной попытки.

В рамках проведенного исследования ретроспективно была установлена низкая распространенность истинных суицидальных тенденций при поступлении в наркологический стационар (0.5% всех пациентов с аутоагрессивным поведением). Произведена оценка по психометрическим шкалам показателей аффективной сферы, импульсивности и суицидального риска у пациентов с различными видами аутоагрессивного поведения при поступлении в наркологический стационар экстренным порядком: суицидальные мысли, суицидальные намерения, суицидальные приготовления и попытки.

Показатель депрессивных проявлений достоверно повышался в ряду исследуемых групп «суицидальные мысли» → «суицидальные намерения» → «суицидальные приготовления и попытки». Тревожный аффект имел достоверно более высокие значения для пациентов с суицидальными намерениями, приготовлениями и попытками.

Показатели импульсивности поведения пациентов с аутоагрессией достоверно повышаются или имеют тенденцию к повышению в ряду исследуемых групп: «суицидальные мысли» → «суицидальные намерения» → «суицидальные приготовления и попытки».

Выявлено, что мотивация «с целью госпитализации» характерна для пациентов с суицидальными мыслями и намерениями, а при суицидальных попытках и приготовлениях данный вид мотивации отсутствовал. Переводы в психиатрический стационар недобровольным порядком наблюдались только у пациентов с суицидальными попытками и приготовлениями.

Литература

1. Шустов Д.И. и др. Планирование суицида: попытка системного анализа // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15. – № 9 (136). – С. 71–76. [Shustov D.I. et al. Planning suicide: an attempt at systemic analysis // Mental health. – 2017. – V. 15. – No 9 (136). – P. 71–76. In Russian].
2. Полкова К.В. и др. Суицидологическая характеристика молодых мужчин с опасным потреблением алкоголя // Суицидология. – 2022. – Т. 13. – № 3 (48). – С. 88–102. [Polkova K.V. et al. Suicidological characteristics of young men with dangerous alcohol consumption // Suicidology. – 2022. – V. 13. – No 3 (48). – P. 88–102. In Russian]. DOI: 10.32878/suiciderus.22-13-03(48)-88-102.
3. Полкова К.В. и др. Суицидологическая характеристика молодых женщин с опасным потреблением алкоголя // Суицидология. – 2022. – Т. 13. – № 4 (49). – С. 38–57. [Polkova K.V. et al. Suicidological characteristics of young women with dangerous alcohol consumption // Suicidology. – 2022. – V. 13. – No 4 (49). – P. 38–57. In Russian]. DOI: 10.32878/suiciderus.22-13-04(49)-38-57.
4. Григорьева А.А., Булыгина В.Г., Афонина Ю.С. Взаимосвязь самоповреждающего поведения и употребления психоактивных веществ подростками

- (обзор литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – № 4 (101). – С. 98–104. [Grigorieva A.A. et al. The relationship between self-harmful behavior and the use of psychoactive substances by adolescents (literature review) // Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. – 2018. – No 4 (101). – P. 98–104. In Russian]. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-4(101)-98-104.
5. Kaminer Y. Youth substance disorders and Co-occurring Disorders // American Psychiatric Association Pub. – 2016. – P. 386.
 6. Власова И.Б. Суицидальное поведение больных наркоманией // Вопросы наркологии. – 2009. – № 2. – С. 23–28. [Vlasova I.B. Suicidal behavior of drug addicts // Questions of Narcology. – 2009. – No 2. – P. 23–28. In Russian].
 7. Амбрумова А.Г. и др. Мотивы самоубийств // Социс. – 1987. – № 6. – С. 52–60. [Ambrumova A.G. et al. Motives for suicide // Socis. – 1987. – No 6. – P. 52–60. In Russian].
 8. Амбрумова А.Г. и др. Суицид как феномен социально-психологической дезадаптации личности // Актуальные проблемы суицидологии. Труды Московского НИИ психиатрии. – 1978. – Т. 82. – С. 6–28. [Ambrumova A.G. et al. Suicide as a phenomenon of socio-psychological disadaptation of personality // Current problems of suicidologists. Current problems of suicidology. Works of the Moscow Research Institute of Psychiatry. – 1978. – V. 82. – P. 6–28. In Russian].
 9. Шелехов И.Л. и др. Суицидология: учебное пособие // Томск: Сибирский государственный медицинский университет. – 2011. – 203 с. [Shelekhov I.L. et al. Suicidology: textbook // Tomsk: Siberian State Medical University. – 2011. – 203 p. In Russian].
 10. Yuodelis-Flores C. et al. Addiction and suicide: a review // Am. J. Addict. – 2015. – V. 24 (2). – P. 98–104. DOI: 10.1111/ajad.12185.
 11. Farberow N.L. The many faces of suicide in direct selfdestructive behavior. – NY: McGraw Hill Boo Company, 1980. – 644 p.
 12. Шустов Д.И. и др. Аутоагрессивная алкогольная личность // Консультативная психология и психотерапия. – 2016. – Т. 24 – № 3 (92). – С. 89–109. [Shustov D.I. et al. Self-aggressive alcoholic personality // Consultative psychology and psychotherapy. – 2016. – V. 24. – No 3 (92). – P. 89–109. In Russian]. DOI: 10.17759/cpp.2016240306.
 13. Атаев Д.А. и др. Биполярное расстройство и наркомания // В книге: Тезисы докладов всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – 2023. – С. 11–13. [Ataev D.A. et al. Bipolar disorder and drug addiction // In the book: abstracts of reports of the all-russian scientific and practical conference of young scientists with the international participation. – 2023. – P. 11–13. In Russian].
 14. Смулевич А.Б. и др. Диссоциативные расстройства в онкологии: психопатология, аспекты коморбидности с расстройствами личности // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 3–4. – С. 4–14. [Smulevich A.B. et al. Dissociative disorders in oncology: psychopathology, aspects of comorbidity with personality disorders // Mental disorders in general medicine. – 2014. – No 3–4. – P. 4–14. In Russian].
 15. Назаренко Г.В. Принудительные меры медицинского воздействия: раздел «Меры общественной безопасности» // Lex Russica (Русский закон). – 2017. – № 8 (129). – С. 101–111. [Nazarenko G.V. Compulsory medical measures: section “Public safety measures” // Lex Russica (Russian law). – 2017. – No 8 (129). – P. 101–111. In Russian]. DOI 10.17803/1729-5920.2017.129.8.101-111.
 16. López-Goñi J.J. et al. Suicidal attempts among patients with substance use disorders who present with suicidal ideation // Addict Behav. – 2019. – V. 89. – P. 5–9. DOI: 10.1016/j.addbeh.2018.09.006.
 17. Шустов Д.И. и др. Алгоритм провительного терапевтического интервью при сборе суицидального анамнеза в наркологической практике // Суицидология. – 2020. – Т. 11. – № 1 (38). – С. 84–97. [Shustov D.I. et al. Algorithm for a provital therapeutic interview when collecting a suicidal history in drug treatment practice // Suicidology. – 2020. – V. 11. – No 1 (38). – P. 84–97. In Russian]. DOI: 10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-84-97.
 18. Климова И.Ю. и др. Оценка риска суицида у пациентов с биполярным аффективным расстройством, осложненным синдромом зависимости от растительных каннабиноидов и алкоголя // Сибирский медицинский вестник. – 2023. – Т. 7. – № 1. – С. 24–28. [Klimova I.Yu. et al. Assessment of the risk of suicide in patients with bipolar affective disorder complicated by dependence syndrome on plant cannabinoids and alcohol // Siberian Medical Bulletin. – 2023. – V. 7. – No 1. – P. 24–28. In Russian]. DOI: 10.31549/2541-8289-2023-7-1-24-28.
 19. Рачкаускас Г.С. и др. Клинико-психологические особенности депрессивных расстройств с суицидальным риском у лиц пожилого возраста // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – № 1 (41). – С. 41–46. [Rachkauskas G.S. et al. Clinical and psychological features of depressive disorders with suicidal risk in the elderly // Journal of Psychiatry and Medical Psychology. – 2018. – No 1 (41). – P. 41–46. In Russian].
 20. Махмудова А.А. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 26. – С. 1830–1835. [Makhmudova A.A. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) // Innovations. Science. Education. – 2021. – No 26. – P. 1830–1835. In Russian].
 21. Паровая О.И. и др. Взаимосвязь клинико-психопатологических характеристик, обстоятельств парасуицида и выраженности суицидальных интенций // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2 (42). – С. 52–56. [Parovaya O.I. et al. The relationship between clinical and psychopathological characteristics, circumstances of parasuicide and the severity of suicidal intentions // Journal of the Grodno State Medical University. – 2013. – No 2 (42). – P. 52–56. In Russian].
 22. Степанов Я.А. Методология оценки импульсивного поведения при исследовании пациентов с синдромом зависимости // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № S3. – С. 37–38. [Stepanov Ya.A. Methodology for assessing impulsive behavior in the study of patients with addiction syndrome // Bulletin of Medical Science. – 2023. – No S3. – P. 37–38. In Russian].

КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОРГАНИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ АЛКОГОЛИЗМОМ В СРЕДНЕМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

А.А. Ефремов*

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

COGNITIVE STATUS OF ELDERLY PEOPLE WITH PRIMARY ORGANIC MENTAL DISORDERS COMPLICATED BY ALCOHOLISM IN MIDDLE AND ELDERLY AGE

А.А. Efremov*

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

*E-mail: efremovalexander.med@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – изучить когнитивный статус у лиц пожилого возраста с органическими психическими расстройствами (ОПР), осложненными алкогольной зависимостью (АЗ) в среднем и пожилом возрасте. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты только мужского пола для чистоты исследования в возрасте 67.5 ± 7.2 года с первичными органическими психическими расстройствами, осложненными алкоголизмом средней стадии. В зависимости от возраста появления симптомов ОПР и формирования АЗ больные были разделены на две группы: в первую группу вошли лица с ОПР, возникшими в возрасте 38.2 ± 2.0 года, осложненными АЗ в 53.8 ± 1.2 года, а во вторую – пациенты с ОПР, возникшими в возрасте 46.5 ± 2.2 года и осложненными АЗ в 66.8 ± 0.9 года. **Результаты.** Установлено, что общий балл показателей когнитивных функций у больных пожилого возраста с ОПР, возникшими в возрасте 46.5 ± 2.2 года и осложненными алкоголизмом в 66.8 ± 0.9 года, был выше ($p < 0.05$, $p = 0.040$) относительно лиц сравняемой группы. **Заключение.** Можно допустить, что важное значение при формировании когнитивных нарушений имеют не только перенесенные внутренние биофизиологические (неспецифические/специфические), внутренние индивидуально-психологические (неспецифические) и внешние факторы риска, а также возраст появления первых симптомов ОПР и возраст присоединения алкоголизма.

Ключевые слова: органические психические расстройства, осложненные алкогольной зависимостью, клинические, психологические, психометрические, экспериментальные методы исследования.

Abstract

Purpose. To study the cognitive status of elderly people with organic mental disorders (OMD) complicated by alcohol dependence (AD) in their middle and elderly age. **Materials and methods.** The study included only male patients (for study accuracy) aged 67.5 ± 7.2 with primary organic mental disorders complicated by middle stage alcoholism. Patients were divided into two groups depending on patient's age when OMD and AD symptoms were manifested: the first group included persons with OMD onset at age 38.2 ± 2.0 and complicated by alcohol dependence at 53.8 ± 1.2 ; the second group included patients with OMD onset at age 46.5 ± 2.2 and complicated by AD at age 66.8 ± 0.9 . **Results.** As it has been found, the overall score of indicators of cognitive functions in elderly patients with organic mental disorders and its onset at 46.5 ± 2.2 y.o complicated by alcoholism at 66.8 ± 0.9 y.o. was higher ($p < 0.05$, $p = 0.040$), if to compare to the participants from the comparison group. **Conclusion.** It can be assumed that the formation of cognitive disorders depends not only on internal biophysiological (nonspecific/specific) risk factors, on internal individual psychological (nonspecific) risk factors, but also on external risk factors, as well as on patient's age when the first symptoms of organic mental disorders and of alcoholism were seen.

Keywords: organic mental disorders complicated by alcohol dependence, clinical, psychologic, psychometric, experimental research methods.

Ссылка для цитирования: Ефремов А.А. Когнитивный статус лиц пожилого возраста с органическими психическими расстройствами, осложненными алкоголизмом в среднем и пожилом возрасте. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 75–80.

Введение

Органическое психическое расстройство (ОПР), коморбидное зависимостью от алкоголя, бывает первичным, когда оно возникает в результате непосредственного либо преимущественного поражения головного мозга (перенесенная экзогенная вредность – антенатальные, интранатальные, постнатальные факторы, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), инсульты, интоксикации различного генеза и т.д.), либо

вторичным – когда на фоне поражения систем и органов вторично повреждается головной мозг.

Скорость и массивность поражения головного мозга, оформление синдромов зависят от интенсивности (массивности), длительности действия экзогенного фактора и возраста пациента [1–4]. В целом ОПР, возникшие в раннем детстве (от года до трех лет), в дошкольном (от трех до семи лет) и младшем школьном возрасте (девочки от семи до 11 лет,

мальчики от семи до 12 лет), старшем школьном периоде (девочки с 12 до 18 лет, мальчики с 13 до 18 лет), претерпевают изменения, компенсируются к моменту совершеннолетия [5–9]. Возникающие на фоне ранее перенесенных экзогенных вредностей головного мозга маскированные депрессии, соматические расстройства, разнообразные алгии, диссомнии нередко приводят к злоупотреблению алкоголем, что, в свою очередь, играет существенную роль в возникновении когнитивных и эмоционально-поведенческих расстройств, которые усугубляют течение ОПР [10], и определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования – изучение когнитивного статуса у лиц пожилого возраста с ОПР, осложненными алкоголизмом в среднем и пожилом возрасте.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ГБУЗ «Подольский наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Московской области, г. Подольск, с 2019 по 2022 г. Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований 18 ноября 2020 г. (протокол №6 ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»). Пациенты при включении в исследование подписывали форму информированного согласия.

Объектом исследования являлись 83 пациента только мужского пола в возрасте 67.5 ± 7.2 года, находящиеся на стационарном лечении с последующим диспансерным наблюдением, которые были разделены на две группы в зависимости от возраста появления симптомов ОПР и формирования алкогольной зависимости (АЗ): в первую группу вошли лица с ОПР, возникшими в возрасте 38.2 ± 2.0 года, осложненными АЗ средней стадии в 53.8 ± 1.2 года, а во вторую – пациенты с первичными ОПР, начавшимися в возрасте 46.5 ± 2.2 года и осложненными алкоголизмом средней стадии в 66.8 ± 0.9 года. Перенесенные закрытые ЧМТ у лиц первой и второй группы чаще ($p < 0.05$) возникали в возрасте соответственно до 10 лет и в интервале 10–20 лет, а к систематическому употреблению алкоголя приступали соответственно в 47.5 ± 1.7 и 60.1 ± 1.8 года.

Критерии включения в клиническую группу: возраст – 67.5 ± 7.2 года, наличие ОПР, осложненных алкоголизмом средней стадии в среднем и пожилом возрасте.

Критерии невключения: из исследования исключались пациенты с сопутствующими эндогенными психическими заболеваниями, тяжелыми органическими поражениями головного мозга, острым нарушением мозгового кровообращения, эпилепсией, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии обострения, сочетанным употреблением алкоголя с другими психоактивными веществами. Все больные были обследованы по единому плану (лабораторные, клинические, инструментальные исследования), осмотрены терапевтом, невропатологом.

Для решения поставленных задач использовали следующие методы исследования: 1) анализ анамнестической карты больного с ОПР, осложненными алкоголизмом [11, прилож. № 1]; 2) экспериментально-психологический тест – оценка памяти, мышления, внимания и утомляемости [13], мини-тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE) [14], тест «рисование часов» [16], методику оценки алкогольной анозогнозии [12]; 3) статистический (параметрический и непараметрический методы) [17] – критерий Манна – Уитни ($p < 0.05$), при отклонении признаков от нормального распределения использовали

медиану, 25-й и 75-й квартили (Me [Q25; Q75]), критерий Спирмена, коэффициент корреляции Спирмена. Для проверки согласованности утверждений опросника «алкогольная анозогнозия» [12] между собой внутри каждой субшкалы применяли коэффициент альфа Кронбаха. Для определения нормальности распределения частот утверждений по каждой из субшкал использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Проводили процедуру принудительной нормализации с использованием Q-приведения. Для сравнения количества процентных данных (долей) применяли критерий хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Для выявления алкогольной анозогнозии уточняли отношение больного к своей психической болезни: 1) согласен ли он оценивать некоторые свои психические симптомы как патологические; 2) признает ли он, что страдает психическим расстройством; 3) понимает ли он, что между изменениями социального функционирования и психическим заболеванием имеется связь. Анализировали ответы на 46 вопросов по семи субшкалам опросника «Алкогольная анозогнозия» [12]: «неинформированность» (НИ), «непризнание симптомов заболевания» (НС), «непризнание заболевания» (НЗ), «непризнание последствий заболевания» (НПЗ), «эмоциональное неприятие заболевания» (ЭНЗ), «несогласие с лечением» (НЛ), «непринятие трезвости» (НТ). Субшкалы НИ, НС, НЗ, НПЗ отражали когнитивные проявления анозогнозии, субшкалы ЭНЗ – эмоциональные проявления, субшкалы НЛ, НТ – мотивационные. За каждый ответ «согласен» на прямой вопрос начисляли три балла, за ответ «не согласен» – один балл. За каждый ответ «согласен» на обратный вопрос начисляли один балл, за ответ «не согласен» – три балла. Ответы «не уверен» (как на прямые, так и на обратные вопросы) оценивали в два балла. Распределение утверждений на прямые и обратные и по субшкалам проводили с помощью таблицы «ключей». Далее проводили перевод «сырых» баллов каждой субшкалы опросника в шкальные по специальной таблице (табл. 1): низкий уровень алкогольной анозогнозии – «-2», пониженный – «-1», средний – «0», повышенный – «1», высокий – «2».

Полученные данные проиллюстрированы в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что уровень алкогольной анозогнозии у больных второй группы по многим шкалам был ниже ($p < 0.05$, $p = 0.011–0.049$) относительно лиц первой группы. Более подробный анализ вопросов показал, что у большей части пациентов первой группы ответы, скорее всего, носят формальный характер, и они недооценивают трудность соблюдения трезвости и не готовы к работе над самим собой (шкала «непринятие трезвости», вопросы №№ 8, 12, 21, 28), формально признают физические, психические и семейные последствия алкоголизации при недостаточном понимании

Таблица 1

Перевод «сырых» баллов опросника «Алкогольная анозогнозия» в шкальные баллы

Шкальные баллы	«Сырые» баллы						
	Субшкалы опросника						
	1 НИ	2 НС	3 НЗ	4 НПЗ	5 ЭНЗ	6 НЛ	7 НТ
-2	–	–	–	–	–	–	11–12
-1	–	–	4	9	7	–	13
0	6–11	4–6	5–12	10–17	8–12	5–8	14–22
1	12–14	7	–	18–21	13–16	9–12	23–28
2	15–18	8–12	–	22–27	18–21	12–15	29–33

Таблица 2

Уровень алкогольной анозогнозии

Шкалы	Уровень анозогнозии	Количество больных (n = 83)		p
		Группа 1 (n = 49)	Группа 2 (n = 34)	
Неинформированность	Средний	57.2% (n = 28)	67.7% (n = 23)	0.039
	Повышен	32.6% (n = 16)	23.5% (n = 8)	0.040
	Высокий	10.2% (n = 5)	8.8% (n = 3)	–
Непризнание симптомов заболевания	Средний	61.2% (n = 30)	73.6% (n = 25)	–
	Повышен	26.6% (n = 13)	17.6% (n = 6)	–
	Высокий	12.2% (n = 6)	8.8% (n = 3)	–
Непризнание заболевания	Средний	79.6% (n = 39)	64.7% (n = 22)	0.043
	Отсутствие	20.4% (n = 10)	35.3% (n = 12)	0.041
Непризнание последствий заболевания	Средний	63.2% (n = 31)	64.7% (n = 22)	–
	Повышен	24.6% (n = 12)	14.7% (n = 5)	–
	Отсутствие	12.2% (n = 6)	20.6% (n = 7)	–
Эмоциональное неприятие заболевания	Средний	67.3% (n = 33)	58.9% (n = 20)	–
	Повышен	20.4% (n = 10)	17.6% (n = 6)	–
	Отсутствие	12.2% (n = 6)	23.5% (n = 8)	0.020
Несогласие с лечением	Средний	77.6% (n = 38)	88.3% (n = 30)	0.049
	Повышен	22.4% (n = 11)	11.7% (n = 4)	0.018
Непринятие трезвости	Средний	61.2% (n = 30)	50% (n = 17)	0.049
	Повышен	24.5% (n = 12)	20.6% (n = 7)	–
	Понижен	6.2% (n = 3)	8.8% (n = 3)	–
	Низкий	8.2% (n = 4)	20.6% (n = 7)	0.011

Таблица 3

Показатели оценки когнитивных функций у пациентов двух групп с использованием шкалы MMSE, баллы

Показатель	Количество больных (n = 141)		p
	Группа I (n = 83)		
	Подгруппа 1 (n = 49)	Подгруппа 2 (n = 34)	–
Ориентация	9.5 ± 0.51	9.6 ± 0.41	–
Восприятие	2.5 ± 0.43	2.8 ± 0.32	–
Внимание и счет	4.2 ± 0.18	4.7 ± 0.25	0.039
Память	2.5 ± 0.12	2.6 ± 0.17	–
Речь	2.5 ± 0.48	2.7 ± 0.42	–
Выполнение операции из трех действий	2.6 ± 0.33	2.8 ± 0.28	–
Чтение	0.75 ± 0.08	0.95 ± 0.11	0.041
Письмо	0.79 ± 0.19	0.92 ± 0.13	–
Копирование	0.77 ± 0.05	0.92 ± 0.09	0.43
Общий балл	26.11 ± 0.29	28.09 ± 0.33	0.040
Рисование часов	8.2 ± 0.4	8.4 ± 0.4	–

отклонений в поведении, в морально-этической и профессиональной сфере, на словах высказывают необходимость наркологического лечения и правильно судят о причинах попадания в стационар, но в то же время высказывают сомнения в необходимости и пользе наркологического лечения (шкала «несогласие с лечением», ответы «не уверен», № 31 и 39), в половине случаев у них были получены анозогностические ответы (шкала «непринятие трезвости», вопросы на утверждения №№ 5, 13, 25).

Когнитивный статус пациентов (табл. 3) оценивали с помощью шкалы оценки когнитивных функций MMSE [14] и теста «рисование часов» [16].

У пациентов первой и второй групп в 14.3% (n = 7) и 26.5% (n = 9) наблюдений соответственно установлена сохранность интеллектуально-мнестических функций (28.41 ± 0.37 балла),

а в 51.0% (n = 25) и 52.9% (n = 18) случаев соответственно – субклинические, субъективные когнитивные нарушения (мягкие когнитивные расстройства, 28.01 ± 0.35 балла). У лиц первой и второй групп в 34.7% (n = 17) и 20.5% (n = 7) случаев соответственно установили органическое легкое когнитивное расстройство (26.47 ± 0.53 балла), поскольку диагноз «органическое умеренное когнитивное расстройство» в МКБ-10 отсутствует. Сохранность интеллектуально-мнестических функций отмечена у большего числа пациентов второй группы (p = 0.044).

При сравнении показателей когнитивных функций между лицами первой и второй групп было установлено, что показатели функции «внимание и счет», «копирование», «чтение» у пациентов второй группы были выше (p < 0.05, соответственно p = 0.039, p = 0.041 и p = 0.043) по сравнению

с лицами первой группы (табл. 3). Остальные исследуемые показатели между двумя группами статистически достоверно не отличались. Общий балл показателей когнитивных функций у больных второй группы был выше ($p < 0.05$, $p = 0.040$). Пациентов просили нарисовать круглые часы с цифрами на циферблате с запечатлением времени «без пятнадцати два» [14]. У больных обеих групп имели место более заметные ошибки в расположении стрелок, хотя намечалась тенденция к улучшению данного теста у лиц второй подгруппы. Количественная разница ($p < 0.05$, $p = 0.036$) между показателями механической памяти и опосредованного запоминания между больными первой и второй групп представлена в табл. 3.

Заключение

Комплексная оценка когнитивного статуса позволила установить, что уровень алкогольной анозогнозии по отдельным ее компонентам, а также общий балл показателей когнитивных функций у большинства пациентов с ОПР, возникшими в молодом возрасте 38.2 ± 2.0 года и осложненными алкогольной зависимостью в возрасте 53.8 ± 1.2 года, ниже по сравнению с лицами с ОПР, возникшими в возрасте 46.5 ± 2.2 года и осложненными алкоголизмом средней стадии в пожилом возрасте 66.8 ± 0.9 года, что свидетельствует о наличии у последних большей сохранности на данном этапе болезни нейроккогнитивных функций мозга.

Литература

- Кардашян Р.А. и др. Органические психические расстройства у лиц пожилого возраста, коморбидные с алкоголизмом. Аналитический обзор // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 12. – С. 56–64. [Kardashyan R.A. et al. Organic mental disorders with comorbid alcoholism in the elderly // Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2023. – V. 123. – No 12. – P. 27–33. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro202312312127.
- Piumatti G. et al. The relationship between alcohol use and long-term cognitive decline in middle and late life: a longitudinal analysis using UK Biobank // Journal of Public Health (Oxford, England). – 2018. – V. 40. – No 2. – P. 304–311. DOI: 10.1093/pubmed/fdx186.
- Самушия М.А. Пограничные психические расстройства в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. – 2007. – № 1. – С. 28–33. [Samushiya M.A. Borderline mental disorders in the pre- and postoperative periods of coronary artery bypass grafting (literature review) // Mental disorders in general medicine. – 2007. – No 1. – P. 28–33. In Russian].
- Самушия М.А. и др. Психические расстройства в онкологической практике // В сборнике: Лекции по психосоматике. – Москва, 2014. – С. 117–140. [Samushiya M.A. et al. Mental disorders in oncological practice // In the collection: Lectures on psychosomatics. – Moscow, 2014. – P. 117–140. In Russian].
- Dervaux A. et al. Comorbidités psychiatriques de l'alcoolodépendance // Presse Med. – 2018. – V. 47. – No 6. – P. 575–585. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.005.
- Fink-Jensen A. Alcohol use disorders and comorbidity // Ugeskr. Laeger. Presse Med. – 2021. – V. 183. – No 14. – V01210036. PMID: 33832553.
- Szerman N. et al. Addictive and other mental disorders: a call for a standardized definition of dual disorders. Association on Dual Disorders (WADD) // Translational Psychiatry. – 2022. – V. 13. – No 12 (1). – P. 446. DOI: 10.1038/s41398-022-02212-5.
- Torales J. et al. Even More Complex... When Mental Disorder Meets Addiction in Youth: Dual Pathology // Curr. Drug Res Rev. – 2019. – V. 11. – No 1. – P. 40–43. DOI: 10.2174/2589977511666181128165358.
- Torrens M. et al. Recent Advances in Dual Disorders (Addiction and Other Mental Disorders) // J. Clin. Med. – 2023. – V. 6. – No 12 (9). – P. 3315. DOI: 10.3390/jcm12093315.
- Захаров В.В. и др. Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 14–20. [Zakharov V.V. et al. Comorbidity of depression and chronic pain syndrome in old age // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2021. – V. 17. – No 6. – P. 14–20. In Russian]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-6-14-20.
- Понизовский П.А. Соматическая анозогнозия у больных алкогольной зависимостью // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – № 4. [Ponizovsky P.A. Somatic anosognosia in patients with alcohol dependence // Social and clinical psychiatry. – 2006. – No 4. In Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/somaticheskaya-anozognoziya-u-bolnyh-alkogolnoy-zavisimostyu>.
- Рыбакова Ю.В. Методика оценки анозогнозии у больных алкогольной зависимостью // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011 – Т. 1. – № 2 (39). – С. 262–263. [Rybakova Yu.V. Methodology for assessing anosognosia in patients with alcohol dependence // Preventive and clinical medicine. – 2011 – T. 1. – No 2 (39). – P. 262–263. In Russian].
- Словенко Е.Д. и др. Нормативные характеристики выполнения методики «заучивание 10 слов» и способы выявления установочного поведения при исследовании памяти // Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. – 2020. – № 3. – С. 52–85. [Slovenko E.D. et al. Normative characteristics of the implementation of the technique "memorizing 10 words" and ways to identify the installation behavior in the study of memory // Bulletin of Pedagogy and Psychology of Southern Siberia. – 2020. – No 3. – P. 52–85. In Russian].
- Folstein M.F. et al. "Mini-mental status". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – V. 12. – No 3. – P. 189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Savage R.D. Wechsler's Measurement and Appraisal of Adult Intelligence, 5th ed. // British Journal of Industrial Medicine (Review). – 1974 (April). – V. 31. – No 2. – P. 169.
- Vyhnálek M. et al. Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice // Psychology. International journal of geriatric psychiatry. – 2017 (Sep). – V. 32. – No 9. – P. 933–939. DOI: 10.1002/gps.4549.
- Бондарева И.Б. и др. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с. [Bondareva I.B. et al. Mathematical statistics in clinical trials: a practical guide. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. – 304 p. In Russian].

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

Анамнестическая карта пациентов пожилого возраста с органическими психическими расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью

Паспортные данные

1. ФИО
2. Возраст
3. Название стационара
4. Номер истории болезни
5. Дата поступления

Анамнестические данные

1. *Наследственность*: неотягощена – 0, отягощена психическими заболеваниями – 1, отягощена алкоголизмом – 2.
2. *Беременность и роды*: нормальные – 0, беременность патологическая – 1, роды патологические – 2, беременность и роды патологические – 3.
3. *Раннее развитие*: нормальное – 0, задержка физического развития – 1, задержка психического развития – 2.
4. *Воспитатели*: мать и отец – 1, мать – 2, отец – 3, другие – 4.
5. *Стиль семейного воспитания ваших родителей*:
неправильное воспитание: не было – 0, гиперопека – 1, гипоопека – 2, потворство – 3,
эмоциональное неприятие – 4, жестокость – 5, завышенные требования – 6.
6. *Основные черты характера родителей*.
Отец: а) жесткий – 1, б) строгий – 2, в) мягкий – 3, г) добрый – 4, д) недобрый – 5, е) внимательный – 6, ж) равнодушный – 7, з) общительный – 8, и) замкнутый – 9.
Мать: а) жесткая – 1, б) строгая – 2, в) мягкая – 3, г) добрая – 4, д) недобрая – 5, е) внимательная – 6, ж) равнодушная – 7, з) общительная – 8, и) замкнутая – 9.
7. *Курили ли Ваши родители?*
а) да – папа/мама – 1, б) нет – папа/мама – 2, в) иногда – папа/мама – 3.
8. *Употребляли ли Ваши родители алкоголь?* а) да – папа/мама – 1, б) нет – папа/мама – 2, в) иногда – папа/мама – 3.
9. *Были ли у Вас в семье конфликтные отношения, если да, то с кем?* а) отцом – 1, б) мамой – 2, в) братом – 3, г) сестрой – 4, д) бабушкой – 5, е) бабушкой – 6, ж) между родителями – 7.
10. *Деструкция семьи (до пубертата, 10–20 лет)*: не было – 0, развод – 1, смерть одного из родителей – 2.
11. *Если у Вас распалась семья, то Вы поддерживали контакт с ушедшим из семьи родителем?* а) да – 1, б) нет – 2.
12. *Особенности характера (до пубертата, 10–20 лет)*: послушный – 1, непослушный – 2, энергичный – 3, пассивный – 4, общительный – 5, замкнутый – 6, обидчивый – 7, драчливый – 8, плаксивый – 9, тревожно-мнительный – 10, впечатлительный – 11.
13. *Успеваемость*: плохая – 1, посредственная – 2, неровная – 3, хорошая – 4; отличная – 5.
14. *Интересы*: отсутствуют – 0, неустойчивые – 1, устойчивые – 2.
15. *Самооценка в школьные годы*: низкая – 1, средняя – 2, высокая – 3.
16. *Позиции, отстаивание своих интересов в школьные годы*: пассивные – 1, активные – 2.
17. *Бывали ли в школьные годы эпизоды беспричинного конфликта?* а) да – 1, б) редко – 2, в) никогда – 3.
18. *Как Вы сходились с товарищами в молодости?* а) легко – 1, б) трудно – 2, в) избегал контактов – 3.
19. *Были ли у Вас нарушения поведения в школьные годы?*
а) прогулы занятий – 1, б) мелкое хулиганство – 2, в) курение – 3, г) выпивки – 4, д) знакомство с различными дурманящими средствами – 5, е) побеги из дома – 6, ж) задержание полицией – 7.
20. *Образование*: неполное среднее – 1, среднее – 2, неполное высшее – 3, высшее – 4.
21. *Преморбидная акцентуация характера*: гипертимный тип – 1, циклоидный тип – 2, лабильный тип – 3, астено-невротический тип – 4, сенситивный тип – 5, психастенический тип – 6, шизоидный тип – 7, эпилептоидный (возбудимый) тип – 8, истероидный тип – 9, неустойчивый тип – 10, конформный тип – 11, смешанный тип – 12.
22. *Семейное положение на момент обследования*: холост – 1, женат – 2, в разводе – 3.
23. *Взаимоотношения с женой*: дружные/доброжелательные – 1, неровные/конфликтные – 2, безразличные – 3.
24. *Окружение*: трезвое – 1, пьют соседи – 2, пьют родственники – 3, сослуживцы – 4.
25. *Отношения с окружающими*: неровные – 1, конфликтные – 2, безразличные – 3, дружные – 4.
26. *Конфликты в связи с пьянством*: не было – 0, в семье – 1, на работе – 2, на улице – 3.
27. *Соматические заболевания*: не было – 0, сердечно-сосудистые заболевания – 1, заболевания ЖКТ – 2, заболевания дыхательной системы – 3, заболевания эндокринной системы – 4, заболевания мочеполовой системы – 5, заболевания ЦНС – 6, прочие заболевания – 7.
28. *Были ли у Вас ранее сексуальные проблемы и связанные с ними психические травмы, в каком возрасте?* а) да – 1, б) нет – 2.
29. *Были ли у Вас черепно-мозговые травмы*: не было – 0, были до 10 лет – 1, с 10 до 20 лет – 2, с 20 до 40 лет – 3, с 40 до 60 лет – 4, после 60 лет.
30. *Отношение к соматическому здоровью*: полное отсутствие информации о заболевании – 0, знание цифр АД – 1, знание результатов анализов и обследований – 2, озабоченность, тревога при диагностике соматического заболевания – 3, готовность следовать советам врача – 4.
31. *Регулярность профилактических медицинских обследований после диагностирования соматического заболевания*: нерегулярно – 0, регулярно – 1.
32. *Курение*: не курит – 0; курит, начал с _____ лет – 1; до 10 сигарет в день – 1,1; до 20 сигарет в день – 1,2; более одной пачки в день – 1,3; бросил в _____ лет – 2.

Наркологический анамнез

1. Первое употребление алкоголя в _____ лет:
в семье – 1, среди сверстников – 2, среди старших по возрасту – 3, в одиночку – 4.
2. Мотивы употребления: самоутверждение – 1, повышение настроения – 2, облегчение контактов – 3, ритуальное – 4.
3. Учащение употребления алкоголя: в _____ лет.
4. Систематическое употребление алкоголя (не менее 1 раза в неделю): в _____ лет, доза _____ л/сутки.
5. Злоупотребление алкоголем: в _____ лет, доза _____ л/сутки.
6. Провалы памяти в опьянении: нет – 0, есть – 1, возникли в _____ лет.
7. Форма потребления алкоголя: однодневные эксцессы с опохмелением – 1, непостоянное пьянство с опохмелением – 2, постоянное пьянство с опохмелением – 3, запойное пьянство – 4, перемежающееся (смешанное) пьянство – 5.
8. Запой в последний год: те же – 0, стали короче – 1, продолжительнее – 2.
9. Продолжительность запоев: _____ суток.
10. Причина обрыва запоя: отсутствие денег – 1, плохое самочувствие – 2, конфликт в семье – 3, другие _____ – 4.
11. Светлые промежутки в последний год: те же – 0, стали короче – 1, продолжительнее – 2.
12. Продолжительность светлых промежутков: _____ суток.
13. АСО (похмельный синдром): нет – 0, есть, появился в _____ лет.
14. Продолжительность АСО (похмельный синдром): _____ суток.
15. Проявления АСО: тревога – 1, апатия – 2, тоска – 3, соматический дискомфорт – 4, озноб (жар) – 5, бессонница – 6, астения (слабость, вялость) – 7, гипергидроз (избыточное выделение пота) – 8, тремор конечностей – 9, общий тремор – 10, сухость слизистых – 11, судорожные припадки – 12.
16. Возобновление пьянства после запоя связано с: ситуацией – 1, первичным влечением (тягой) – 2, вторичным влечением к алкоголю (после выпивки желание продолжить) – 3.
17. Беспричинное изменение психического состояния перед запоем: не бывает – 0, раздражительность – 1, подавленность – 2, тревожность – 3, астения (слабость, вялость) – 4, гиперактивность – 5, неопределенный дискомфорт (чего-то не хватает) – 6, неусидчивость – 7, нарушение сна – 8, влечение к алкоголю – 9.
18. Измененное состояние перед запоем: в течение нескольких часов – 1, дней – 2, недель – 3.
19. Возникновение депрессивных состояний до начала злоупотребления алкоголем: не возникали – 0, возникали – 1.
20. Самочувствие при воздержании после окончания АСО (похмельного синдрома): обычное – 1, с дискомфортом – 2, с подавленностью – 3, с тревожностью – 4, с утомляемостью – 5, с гиперактивностью – 6.
21. Изменения характера за годы злоупотребления алкоголем: не изменился – 0, появились раздражительность, вспыльчивость – 1, появились депрессивные проявления – 2, появились мнительность, подозрительность – 3, появились слабодушие – 4.
22. Перенес ранее алкогольный психоз: не было – 0, делирий (глазами видел несуществующих людей, предметы) в _____ лет (количество эпизодов _____) – 1, галлюциноз (слышал несуществующие звуки, голоса) в _____ лет (количество эпизодов _____) – 2, паранойя (бред преследования и ревности) (количество эпизодов _____) – 3.
23. Амбулаторное противоалкогольное лечение (методики опосредованной психотерапии): не было – 0, в _____ лет (количество раз _____) – 1.
24. Ремиссия после амбулаторного лечения: не было – 0, была _____ мес. – 1.
25. Стационарное противоалкогольное лечение: не было – 0, в _____ лет (количество раз) – 1.
26. Ремиссия после стационарного лечения: не было – 0, была _____ мес. – 1.
27. Спонтанная ремиссия: не было – 0, была _____ мес. – 1.
28. Продолжительность последнего периода пьянства _____ суток.
29. Суточная доза алкоголя в период последнего запоя: доза _____ л/сутки.
30. Обратился за наркологической помощью: самостоятельно – 1, по инициативе семьи – 2, по инициативе родственников – 3.
31. Отношение к употреблению алкоголя: отсутствие критики – 0, неполная критика – 1, полная критика – 2.

Психиатрический анамнез

1. Наблюдение:
не обращался – 0, однократное обращение – 1, психиатрический катамнез до 10 лет – 3.
2. Первые ухудшения памяти, сообразительности, снижения концентрации внимания: до 40 лет – 1, с 40 до 60 лет – 2, после 60 лет – 3.
3. Беспричинные перепады настроения, не связанные с приемом алкоголя, длящиеся более 10–14 дней (апатия, тревога, раздражительность, повышенный фон настроения): до 20 лет – 1, с 20 до 40 лет – 2, с 40 до 60 лет – 3, после 60 лет – 4.
4. Выраженность ЭЭГ-исследования: исследование не проводилось – 0, нарушения органического характера легкие – 1, нарушения органического характера умеренные – 2.
5. Данные психологического обследования: исследование не проводилось – 0, в пределах возрастной нормы – 1, незначительные дефицитарные расстройства – 2, умеренные дефицитарные расстройства – 3.
6. Структура выявленных особенностей: исследование не проводилось – 0, преимущественно интеллектуальные – 1, преимущественно личностные – 2, иные – 3.
7. Возраст начала заболевания: до 55 лет – 0, 55–65 лет – 1, 65–75 лет – 3.
8. Тип начала: постепенное начало – 1, быстрое, молниеносное начало – 2, неясно – 3.
9. Патогенез заболевания: резидуальное состояние – 1, умеренно прогрессивное – 2, выражено прогрессивное – 3.
10. Расстройство адаптации после 60 лет: нет – 0, невыраженные – 1, выраженные – 2.
11. Какие наиболее тяжелые события были у Вас в жизни до сегодняшнего дня, как Вы их перенесли? _____

а) легко – 1, б) тяжело – 2, в) быстро – 3, д) долго – 4.

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ

Ю.В. Соловьева^{1*}, С.С. Паунова^{1,2}, А.М. Орбу^{1,2}, Е.В. Шрёдер², А.А. Степанов^{1,2}, Е.Г. Кулакова^{1,3}

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

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

³ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

THE IMPACT OF PATHOLOGIES IN THE DIGESTIVE ORGANS AT THE FORMATION OF REPRODUCTIVE HEALTH IN SCHOOLCHILDREN

Yu. V. Solovieva^{1*}, S.S. Paunova^{1,2}, A.M. Orbu^{1,2}, E.V. Shreder², A.A. Stepanov^{1,2}, E.G. Kulakova^{1,3}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³ V.F. Voino-Yasenetsky Moscow Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care of Children, Moscow, Russia

*E-mail: yula_24@mail.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время имеются сведения о влиянии заболеваний органов пищеварения на рост и развитие ребенка. **Цель исследования** — изучение особенностей репродуктивного здоровья школьников с заболеваниями органов пищеварения. **Материалы и методы.** 98 школьников 14 лет разделили на три группы: первая — практически здоровые дети; вторая — дети с функциональными нарушениями органов пищеварения; третья — пациенты с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Оценку полового развития осуществляли по баллам (по Таннеру). Изучали степени нарушения полового развития при функциональных отклонениях в пищеварительной системе и при хронических заболеваниях органов пищеварения. **Результаты.** В результате обследования пациентов выявлены функциональные отклонения: дискинезии желчевыводящих путей (42%); аллергические алиментарные заболевания, гастриты, гастроэнтериты, колиты (26%); функциональная диспепсия (20%), а также хронические заболевания: хронический гастрит, гастродуоденит (41%), хронический холецистит (15%), хронический панкреатит (11%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (7%), рефлюкс-эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс (26%). Половое созревание у школьников зависело от группы здоровья. Мальчики первой и третьей групп здоровья, второй и третьей групп здоровья имели достоверные различия ($p < 0.05$) по параметру Pb (pubic hair, лобковое оволосение), у мальчиков первой и второй групп имелись достоверные различия ($p < 0.05$) по параметру Ax (Axillaris, оволосение подмышечной впадины). У девочек были достоверные различия по параметру Pb ($p < 0.05$) во второй и третьей, в первой и третьей группах, по параметру Ax — во второй и третьей группах ($p < 0.01$), по параметру Ma (mamma) — во второй и третьей группах ($p < 0.01$), по параметру Me (Menarche) — во второй и третьей группах ($p < 0.01$). **Заключение.** Заболевания органов пищеварения влияют на репродуктивное здоровье. Значимыми параметрами являются: степень развития волос на лобке, степень оволосения подмышечной впадины, возраст начала менархе, степень развития молочных желез у девочек.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, школьники, шкала Таннера, болезни органов пищеварения.

Abstract

Introduction. Currently, one can find the information on the impact of digestive system pathology at child's growth and evolution. **Purpose.** To study features of the reproductive health in schoolchildren suffering of digestive system pathology. **Materials and methods.** 98 schoolchildren, aged 14, were divided into 3 groups: Group 1 — practically healthy children, Group 2 — children with functional abnormalities of the digestive system, Group 3 — children with chronic diseases of the digestive system. Sexual development was assessed using the Tanner score scale. The level of impaired sexual development was studied in children with functional abnormalities and with chronic diseases of their digestive system. **Results.** The following functional disorders were revealed: biliary dyskinesia (42%); allergic alimentary diseases, gastritis, gastroenteritis, colitis (26%); functional dyspepsia (20%). Chronic diseases: chronic gastritis, gastroduodenitis (41%), chronic cholecystitis (15%), chronic pancreatitis (11%), duodenal ulcer (7%), reflux esophagitis, gastroesophageal reflux (26%). Puberty in schoolchildren depended on their health group. Boys of health groups 1 and 3, health groups 2 and 3 had significant differences ($p < 0.05$) by parameter Pb (pubic hair), boys of health groups 1 and 2 had significant differences ($p < 0.05$) by parameter Ax (Axillaris, axillary hairiness). Girls from groups 2 and 3 and from groups 1 and 3 had significant differences by parameter Pb (pubic hair) ($p < 0.05$); by parameter Ax — in groups 2 and 3, ($p < 0.01$); by parameter Ma (mamma) — in groups 2 and 3 ($p < 0.01$); by parameter Me (Menarche) — in groups 2 and 3 ($p < 0.01$). **Conclusion.** Diseases of the digestive system definitely impact the reproductive health of schoolchildren. Important parameters are: intensity of pubic hair growth, intensity of underarm hair growth, age of menarche onset, degree of mammary gland development in girls.

Keywords: reproductive health, schoolchildren, Tanner scale, diseases of digestive system.

Ссылка для цитирования: Соловьева Ю.В., Паунова С.С., Орбу А.М., Шрёдер Е.В., Степанов А.А., Кулакова Е.Г. Влияние заболеваний органов пищеварения на формирование репродуктивного здоровья школьников. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 81–85.

Введение

Различия в развитии между мальчиками и девочками становятся более выраженными в период наступления половой зрелости. Именно в пубертатном периоде растущий организм достигает биологической зрелости. Данный период развития связан с состоянием здоровья, питанием, генетическими факторами, условиями окружающей среды [1–7].

Ведущую роль в начале полового созревания играет активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, приводящая к повышению секреции половых гормонов.

Наиболее ранними признаками начала полового созревания у мальчиков являются увеличение размеров тестикул (более 4 мл по орхидометру Прадера), пигментация и складчатость мошонки. Эти изменения обычно наблюдаются в возрастном диапазоне от 9 до 14 лет [8, 9].

Как правило, лобковое оволосение появляется одновременно с увеличением размера тестикул. По мере увеличения объема тестикул происходит рост размеров полового члена, который продолжается на протяжении всего периода полового созревания, нарастает пигментация наружных половых органов. В среднем через 1–1.5 года появляется аксиллярное оволосение и оволосение на лице. Следует отметить, что у некоторых детей половое созревание может начинаться с появления оволосения, что может быть обусловлено секрецией андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников («неправильный» пубертат). Начало сперматогенеза приходится на 11–15 лет, а средний возраст начала эякуляции составляет 15.5 лет [10].

Кроме того, у мальчиков в возрасте 10–12 и 14–15 лет в зависимости от места проживания (более жаркий климат или более северные широты) отмечается так называемая «мутация голоса», которая связана с быстрым ростом гортани в связи с ростом и гормональной трансформацией в подростковом возрасте [11].

Важным параметром полового развития мальчиков является пубертатное ускорение роста, которое обычно соответствует третьей стадии развития наружных гениталий по Таннеру. Максимальная скорость роста наблюдается к 13–14 годам и составляет около 10 см в год [10]. Абсолютной длиной прироста является прирост длины в пубертатный период, когда ростовой скачок составляет 47–48 см.

Половое развитие у девочек в норме начинается в возрасте от 8 до 13 лет [8, 9].

Первым признаком полового развития у девочек является ускорение темпов роста, которое приходится на возраст 6–7 лет, второй период ускорения темпов роста отмечается у девочек в возрасте 11–14 лет, абсолютная величина прироста длины у девочек обычно наблюдается в пубертатный период [12].

В норме внешние проявления признаков полового развития у девочек имеют строгие сроки появления.

Половое развитие девочек начинается с увеличения молочных желез, а именно с уплотнения железистой ткани, пигментации ареолы, возвышения ареолы над железистой тканью. Первоначально может быть одностороннее увеличение. Лобковое оволосение обычно появляется через три – шесть месяцев после увеличения молочных желез, а аксиллярное – через 1–1.5 года. Появление оволосения до увеличения молочных желез может быть обусловлено секрецией андрогенов сетчатой зоной коры надпочечни-

ков и носит название «неправильный» пубертат. В 12–13 лет у девочек наступает менархе. Обычно начало менархе у девочек является нерегулярным на протяжении периода от шести месяцев до одного года.

Развитие вторичных половых признаков у девочек в возрасте до восьми лет, а у мальчиков до девяти лет называют преждевременным половым развитием. Отсутствие развития вторичных половых признаков у девочек к 13 годам и старше, а у мальчиков к 14 годам и старше свидетельствует о задержке полового развития. Данные параметры являются очень важными с точки зрения оценки физического развития ребенка. Обе ситуации требуют комплексного обследования с целью исключения эндокринной патологии.

Динамика прогрессии вторичных половых признаков у детей оценивается по шкале Таннера (1969), которая включает в себя оценку: у мальчиков – размер гениталий (G, genital) и лобковое оволосение (Pb, pubic hair), у девочек – степень выраженности молочных желез (Ma, mamma), лобковое оволосение (Pb, pubic hair) и наличие менструальной функции (Me, Menarche) [13, 14]. Первая стадия соответствует допубертатному развитию и характеризуется отсутствием вторичных половых признаков, а четвертая-пятая – соответствуют завершению полового созревания. Обязательным у мальчиков является оценка положения и объема яичек, а у девочек – возраста начала менархе, а также длительности и регулярности менструаций.

Следует помнить, что периодам полового созревания соответствуют различные степени развития вторичных половых признаков. Нарушение последовательности проявления вторичных половых признаков у школьников может свидетельствовать о наличии эндокринной патологии [15].

У современных детей и подростков по сравнению со сверстниками XX века наряду с процессами акселерации отмечаются изменения в репродуктивном здоровье, которые заключаются не только в преждевременном половом созревании, но иногда и в задержке полового развития [16, 17].

Задержка полового развития может быть конституциональной, а может быть связана как с поражением самих гонад, так и с нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, приводящими к снижению секреции гипоталамических и/или гипофизарных гормонов, стимулирующих работу гонад. Выделяют также задержку полового созревания как осложнение неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов: хронических заболеваний (некомпенсированный сахарный диабет), больших физических нагрузок (профессиональные занятия спортом в пре- и пубертатном периоде), недостаточности или систематических погрешностей в питании.

По результатам исследования Школы общественного здравоохранения Бостонского университета установлено, что употребление одного или нескольких сладких газированных напитков в день не только отрицательно воздействует на состояние желудочно-кишечного тракта, но и может увеличить риск развития бесплодия. В исследовании, включавшем более 3800 женщин в возрасте от 21 до 45 лет и более 1000 их партнеров-мужчин, было выявлено, что употребление одного сладкого газированного напитка в день снижает репродуктивную функцию в среднем на 20% (у женщин – на 25%, у мужчин – на 33%) по сравнению с теми, кто не употреблял эти напитки [18].

Кроме того, существует мнение о влиянии некоторых хронических воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона и др.) на репродуктивное здоровье детей и подростков [19–22]. Основываясь на гипотезе о влиянии хронических воспалительных заболеваний кишечника на репродуктивное здоровье детей и подростков, мы предположили возможность взаимосвязи хронических заболеваний верхних отделов системы пищеварения (хронический гастрит, хронический гастроудоденит, язвенная болезнь желудка) и нарушений физического и полового развития у детей средней возрастной группы.

Цель исследования – изучить особенности физического (репродуктивного) здоровья школьников с заболеваниями органов пищеварения.

Материалы и методы

В период с 2000 по 2020 г. в г. Москве проводилось изучение физического развития школьников, включающее морфофункциональное и биологическое развитие. Всего было осмотрено 98 школьников 14 лет, имеющих различные группы здоровья, в т.ч. с заболеваниями пищеварительной системы.

Все обследованные школьники на момент исследования находились в общеобразовательных организациях, администрация и родительский комитет которых одобрили проведение исследования. Мальчики и девочки не имели значимых различий в состоянии здоровья.

Проведенное исследование осуществлялось после заполнения добровольного информированного согласия родителями или законными представителями, включая самого школьника в возрасте 14 лет и старше. Проведенное исследование не подвергало опасности участников, соответствовало требованиям биомедицинской этики и положениям Хельсинкской декларации.

Критерии включения: школьники общеобразовательных организаций г. Москвы, наличие заполненного добровольного информированного согласия родителями или законными представителями, включая самого школьника, первая – третья группа здоровья, наличие данных о состоянии здоровья.

Критерии исключения: другая возрастная группа, отсутствие заполненного добровольного информированного согласия родителями или законными представителями, включая самого школьника, четвертая-пятая группа здоровья, отсутствие данных о состоянии здоровья.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 13.0 (StatSoft, США). При обработке результатов предварительно оценивали соответствие полученных значений закону нормального распределения вариационных рядов по критерию Колмогорова – Смирнова. Полученные количественные данные о физическом развитии имели распределение, не отличавшееся от нормального, поэтому применяли методы параметрической статистики с использованием выборочного среднего (M), ошибки среднего (m) и выборочного стандартного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента (различия считались значимыми при $p < 0.05$).

Результаты

Согласно результатам исследования, среди функциональных отклонений органов пищеварения у обследованных школьников преобладала дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря (42%). Второе место среди функциональных заболеваний заняли аллергические алиментарные заболевания, а также гастриты, гастроэнте-

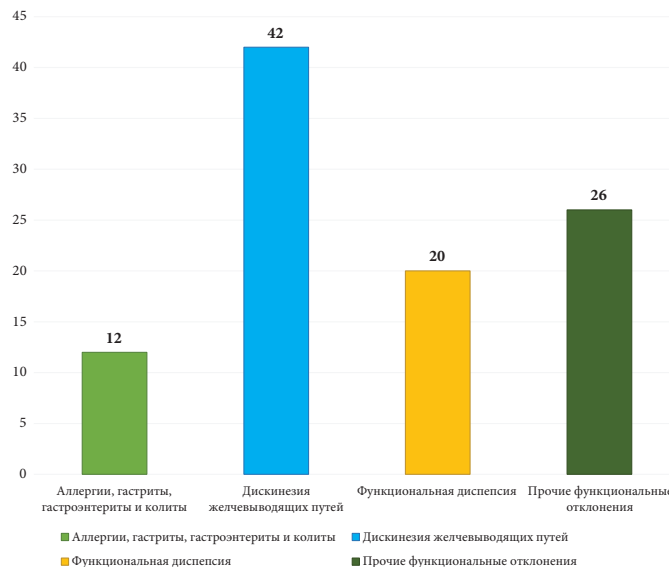


Рис. 1. Функциональные отклонения органов пищеварения у школьников

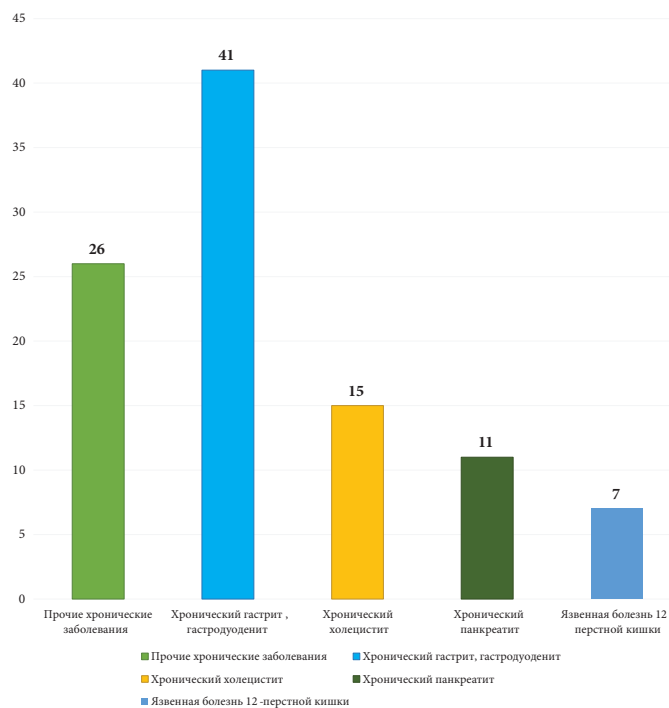


Рис. 2. Распространенность хронических заболеваний органов пищеварения среди школьников

риты и колиты (26%), на третьем месте была так называемая функциональная диспепсия (20%), а последнее место заняли прочие функциональные отклонения – пищевая аллергия, кариес и т.д. (12%) (рис. 1).

Среди хронических заболеваний органов пищеварения преобладали хронический гастрит и гастроудоденит (41%), хронический холецистит (15%). В меньшей степени были выявлены хронический панкреатит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (11 и 7% случаев соответственно). Прочие хронические заболевания верхних отделов пищеварительной системы, такие как рефлюкс-эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, были отмечены в 26% случаев (рис. 2).

Известно, что нарушение последовательности проявления хотя бы одного из половых признаков может свидетельство-

Таблица 1

Показатели полового созревания у практически здоровых мальчиков и мальчиков, имеющих заболевания органов пищеварения, $M \pm m$ (возраст – 14 лет)

Показатель	Первая, n = 16	Вторая, n = 23	Третья, n = 13	p
Pb*	2.86 ± 0.12	2.59 ± 0.13	1.87 ± 0.20	$p_{1-3} < 0.001$ $p_{1-2} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.001$
Ax**	1.52 ± 0.13	1.21 ± 0.22	1.41 ± 0.12	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$

Примечание. Использовали t-критерий Стьюдента (различия считались значимыми при $t=2.0$ ($p < 0.05$), $t=2.6$ ($p < 0.01$), $t=3.3$ ($p < 0.001$)).

* t-критерий Стьюдента (1–3) $p=4.95$ ($t=3$ и более – прогноз 99% и более);

t-критерий Стьюдента (2–3) $p=5.54$ ($t=3$ и более – прогноз 99% и более).

** t-критерий Стьюдента (1–2) $p=2.39$ ($t=2$ и более – прогноз 95% и более).

Таблица 2

Показатели полового созревания у практически здоровых девочек и девочек с болезнями органов пищеварения, $M \pm m$ (возраст – 14 лет)

Показатель	Первая, n = 12	Вторая, n = 23	Третья, n = 11	p
Ma*	3.49 ± 0.17	3.52 ± 0.15	3.15 ± 0.21	$p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$ $p_{1-2} > 0.05$
Pb**	3.38 ± 0.14	3.61 ± 0.12	2.98 ± 0.13	$p_{2-3} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.01$ $p_{1-2} > 0.05$
Ax***	2.65 ± 0.12	2.71 ± 0.13	2.38 ± 0.15	$p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$ $p_{1-2} > 0.05$
Me****	12.63 ± 0.23	12.28 ± 0.13	12.57 ± 0.37	$p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$ $p_{1-2} > 0.05$

Примечание. Использовали t-критерий Стьюдента (различия считались значимыми при $t=2$, ($p < 0.05$), $t=2.6$ ($p < 0.01$), $t=3.3$ ($p < 0.001$)).

* t-критерий Стьюдента (2–3) $p=2.47$ ($t=2$ и более – прогноз 95% и более);

** t-критерий Стьюдента (1–3) $p=3.08$ ($t=3$ и более – прогноз 99% и более);

t-критерий Стьюдента (2–3) $p=5.25$ ($t=3$ и более – прогноз 99% и более).

*** t-критерий Стьюдента (2–3) $p=2.54$ ($t=2$ и более – прогноз 95% и более).

**** t-критерий Стьюдента (2–3) $p=2.23$ ($t=2$ и более – прогноз 95% и более).

вать о нарушении в нейроэндокринной системе у школьников [23]. При сравнении показателей полового созревания у практически здоровых мальчиков (первая группа здоровья) с обследуемыми того же возраста с третьей группой здоровья (дети, имеющие хронические заболевания) были получены достоверные различия ($p < 0.05$) по параметру Pb. Кроме того, были выявлены достоверные различия по данному параметру у мальчиков второй и третьей групп здоровья, что может свидетельствовать о различии в биологическом созревании мальчиков во второй группе, имеющих функциональные нарушения, по сравнению с детьми третьей группы здоровья, имеющими хроническую патологию. Достоверных различий по Pb между первой и второй группами получено не было. При оценке полового развития мальчиков по параметру Ax достоверных различий между первой и второй группами здоровья не было, также не было получено достоверных отличий у мальчиков при сравнении второй и третьей групп и у мальчиков первой и третьей групп здоровья по данному параметру. Оценка параметров полового развития (выраженности вторичных половых признаков) осуществляли согласно градациям, обозначенным Э. Таннером, Я. Бутурлиным, Л.Г. Тумилович и др.

Каждый признак имеет свой символ и свой коэффициент в баллах по Таннеру. Показатели полового созревания у мальчиков представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены данные по оценке полового созревания у практически здоровых девочек и девочек с болезнями органов пищеварения.

При оценке полового развития по параметру Ma достоверно отличались ($p < 0.01$) девочки второй и третьей групп здоровья с заболеваниями органов пищеварения, по параметру Pb – девочки второй и третьей групп здоровья ($p < 0.05$) и первой и третьей групп здоровья ($p < 0.01$), по параметру Me – девочки второй и третьей групп здоровья ($p < 0.01$).

Обсуждение

Заболевания органов пищеварения у подростков занимают ведущее место в структуре соматической патологии по ряду причин. Большое значение в этом принадлежит возрастающей нагрузке в школе, присоединению значительного количества дополнительных занятий во внеучебное время, стрессовым ситуациям, связанным с необходимостью преодоления экзаменов, семейным разногласиям. Часто подростки, имея карманные деньги, употребляют различные блюда фастфуда, включая и сладкие газированные напитки, пренебрегают завтраком, не соблюдают режим питания, предпочитая «перекусы на бегу», что также может негативно сказываться на состоянии органов пищеварения. Поэтому подростки относятся к группе риска по развитию заболеваний органов пищеварения. Кроме того, в данном возрасте гипоталамо-гипофизарная система еще продолжает оказывать влияние на организм подростков.

Проведенное обследование школьников в возрасте 14 лет с болезнями органов пищеварения выявило зависимость степени отставания полового (биологического) развития от выраженности функциональных отклонений и заболеваний органов пищеварения у всех обследованных детей.

Следует отметить, что степень отставания биологического развития у обследованных подростков была напрямую связана с видом патологии пищеварительной системы: школьники с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки имели более выраженную задержку полового развития.

Следует отметить, что при изменении хотя бы одного из параметров полового развития (задержка или опережение темпов развития) необходимо расширенное обследование пациента с определением гормонального фона. При выявлении нарушения даже одного из показателей половой формулы следует задуматься о нарушении не только в репродуктивном здоровье ребенка, но и в наличии заболеваний органов пищеварения для определения дальнейшей тактики наблюдения и лечения у соответствующих специалистов.

Заключение

У подростков 14 лет с функциональными отклонениями или хроническими заболеваниями органов пищеварения отмечается отставание темпов развития вторичных половых признаков по сравнению со здоровыми сверстниками.

Отклонения в репродуктивном здоровье школьников, наиболее часто встречаемые при заболеваниях органов пищеварения, напрямую зависят от группы здоровья (функциональные нарушения – вторая группа здоровья, хронические заболевания – третья группа здоровья).

У мальчиков получены достоверные различия по показателю Pb в первой и третьей группах здоровья ($p < 0.001$), а также по параметру Ax в первой и второй группах здоровья ($p < 0.05$).

У девочек были выявлены достоверные различия по параметру Ма во второй и третьей группах ($p < 0.01$), по показателю Рb – во второй и третьей группах ($p < 0.001$), а также в первой и третьей группах ($p < 0.01$); по параметру Ах – во второй и третьей группах ($p < 0.01$); по параметру Ме – во второй и третьей группах ($p < 0.01$).

Заболевания органов пищеварения оказывают влияние на формирование репродуктивного здоровья школьников, причем как функциональные отклонения, так и хронические. При наличии заболеваний органов пищеварения показатели половой формулы как у мальчиков, так и у девочек могут рассматриваться не только как один из критериев оценки задержки темпов физического развития, но и как показатель отклонения в состоянии здоровья органов пищеварения.

Литература

1. Milushkina O.Y. et al. The influence of migration factor on the establishment of menstrual function in girls // Bulletin of RSMU. – 2022. – No 2. – P. 79–83. DOI: 10.24075/brsmu.2022.017 (<https://vestnik.rsmu.press/archive/2022/2/7/content?lang=en>).
2. Горелова Ж.Ю. и др. Особенности пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний // Медицинский алфавит. – 2021. – № 21. – С. 38–40. [Gorelova Zh.Yu. et al. Peculiarities of food preferences of schoolchildren when choosing alternative nutrition for the prevention of alimentary-dependent diseases // The Medical alphabet. – 2021. – No 21. – P. 38–40. In Russian]. DOI 10.33667/2078-5631-2021-21-38-40.
3. Witchel S.F. et al Neurobiology of puberty and its disorders // Handbook of clinical neurology. – 2021. – V. 181. – С. 463–496. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00033-6.
4. Кушнарцева О.Э. Возрастные особенности таза // Международное научно-исследовательское журнал. – 2013. – Т. 8. – № 15. – С. 22–23. [Kushnareva O.E. Age-related features of the pelvis // International Scientific Research Journal. – 2013. – V. 8. – No 15. – P. 22–23. In Russian].
5. Butler G. et al. Delayed puberty // Minerva pediatrica. – 2020. – V. 72. – No 6. – P. 484–490. DOI: 10.23736/s0026-4946.20.05968-x.
6. Manotas M.C. et al. Genetic and epigenetic control of puberty // Sexual Dev. – 2022. – V. 16. – No 1. – P. 1–10. DOI: 10.1159/000519039.
7. Spaziani M. et al. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty // Mol. Cell. Endocrinol. – 2021. – V. 520. – P. 111094. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111094.
8. Петеркова В.А. и др. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие» // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 5. – С. 84–103. [Peterkova V.A. et al. Clinical guidelines "Precocious puberty". – 2021. – V. 67. – No 5. – P. 84–103. In Russian]. DOI: 10.14341/probl2821.
9. Гипогонадизм у детей и подростков: клинические рекомендации. – М., 2016. [Hypogonadism in children and adolescents: clinical guidelines. – Moscow, 2016. In Russian]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinrekti_gipogonadizm_final.pdf.
10. Дедов И.И. и др. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колор Ит Студио, 2002. – 232 с. [Dedov I.I. et al. Sexual development of children: norm and pathology. – Moscow: Kolor It Studio, 2002. – P. 232. In Russian].
11. Прусов Я.К. Появление первых признаков полового созревания у мальчиков-подростков // Гигиена и санитария. – 1991. – №1. [Prusov Ya.K. The appearance of the first signs of puberty in adolescent boys // Hygiene and Sanitation. – 1991. – No 1. In Russian] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poyavlenie-pervyh-priznakov-polovogo-sozrevaniya-u-malchikov-podrostkov>.
12. Солнцева А.В. Преждевременное половое развитие: учеб.-метод. пособие. – Минск: БГМУ, 2010. – 45 с. [Solntseva A.V. Precocious sexual development: a tutorial. – Minsk: BGMU, 2010. – 45 p. In Russian]
13. Marshall W.A. et al. Variations in pattern of pubertal changes in girls // Arch. Dis. Child. – 1969. – V. 44. – No 235. – P. 291–303. DOI: 10.1136/ad.44.235.291.
14. Marshall W.A. et al. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // Arch. Dis. Child. – 1970. – V. 45. – No 239. – P. 13–23. doi:10.1136/ad.45.239.13.
15. Уварова Е.В. и др. Гипогонадотропный гипогонадизм (обзор литературы) // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. – № 4. – С. 45–53. [Uvarova E.V. et al. Hypogonadotropic hypogonadism (literature review) // Pediatr. Pharmacol. – 2008. – V. 5. – No 4. – P. 45–53. In Russian].
16. Kuchma V.R. et al. The health of children and adolescents in school ontogenesis as a basis for improving the system of school health care and sanitary-epidemiological wellbeing of students // Health care of the Russian Federation. – 2021. – V. 65. – No 4. – P. 325–333. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-4-325-333.
17. Кириллова А.В. Осведомленность студентов медицинского колледжа о формировании репродуктивного здоровья // Российский вестник гигиены. – 2022. – № 4. – С. 26–29. [Kirillova A.V. Awareness of medical college students about the formation of reproductive health // Russian Bulletin of Hygiene. – 2022. – No 4. – P. 26–29. In Russian]. DOI: 10.24075/rbh.2022.060.
18. Hatch E.E. et al. Intake of sugar-sweetened beverages and fecundability in a north american preconception cohort // Epidemiology. – 2018. – No 29 (3). – P. 369–378. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000812.
19. Успенская Ю.Б. О проблеме репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями кишечника // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 61–66. [Uspenskaya Yu.B. On the problem of reproductive health of women with inflammatory bowel diseases // Attending physician. – 2012. – No 4. – P. 61–66. In Russian].
20. Nørgård B.M. et al. Parental IBD and Long-term Health Outcomes in the Offspring // Inflamm. Bowel Dis. – 2019. – V. 25. – No 8. – P. 1339–1348. DOI: 10.1093/ibd/izy396.
21. Bruni V. et al. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art // Reprod. Sci. – 2022. – V. 29. – No 3. – P. 668–679. DOI: 10.1007/s43032-021-00515-4.
22. Mičetić-Turk D. et al. Onset of menarche is not delayed in Slovenian patients with celiac disease // J. Int. Med. Res. – 2019. – V. 47. – No 2. – P. 815–822. DOI: 10.1177/0300060518812623.

МЕСТО ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРОСТРАНСТВЕ ФЕНОМЕНА ЛИЦЕВОЙ БОЛИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.Д. Кочерева*

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

THE ROLE OF PSYCHOPATHOLOGY IN VARIOUS ETIOLOGIES OF FACIAL PAIN PHENOMENON

E.D. Kochereva*

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

*E-mail: e.kochereva@gmail.com

Аннотация

Лицевая боль представляет собой гетерогенную группу болевых синдромов, реализация которых происходит в области, ограниченной орбитомеатальной линией и нижней челюстью, включая ротовую полость. С учетом большого числа анатомических структур в условиях ограниченного пространства дифференциальная диагностика прозопалгий зачастую вызывает существенные затруднения у клиницистов. Принятая в 2020 г. Международная классификация орофациальной боли (МКОБ-1) во многом упростила диагностику соматически обусловленных алгий, однако место болевых синдромов, формирующихся в тесной связи с психической патологией, осталось не определено. В настоящем обзоре систематизированы и обобщены современные сведения о распространенности и влиянии психических расстройств различного генеза на рассматриваемую группу состояний.

Ключевые слова: орофациальная боль, психические расстройства, идиопатическая лицевая боль.

Abstract

Facial pain is a diverse group of painful conditions that occur in the region bounded by the orbital rim and the lower jaw, encompassing the oral cavity. Due to the large number of anatomic structures within a limited space, the differential diagnosis of facial pain can be challenging for clinicians. The International Classification of Orofacial Pain, adopted in 2020, has facilitated the diagnostics of pain of the somatic origins, but the classification of pain syndromes associated with mental disorders has not yet been clearly defined. This article reviews the current literature on the prevalence and impact of mental health at facial pain.

Keywords: orofacial pain, mental disorders, idiopathic facial pain.

Ссылка для цитирования: Кочерева Е.Д. Место психической патологии в пространстве феномена лицевой боли различной этиологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 86–90.

Введение

Лицевая, орофациальная боль (ОФБ), или прозопалгия – группа болевых синдромов различной этиологии с локализацией в области, ограниченной орбитомеатальной линией и нижней челюстью, включая ротовую полость [1]. Изучение распространенности прозопалгии затруднительно. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, встречаемость лицевой боли в популяции варьирует в широких пределах от 1.9 до 10%, среди которых 7–11% соответствуют критериям хронической боли, продолжительностью более трех месяцев [2–8]. Большинство проведенных на текущий момент исследований представляют собой оценку распространенности различных форм ОФБ в клинической практике врачей различных профилей. Так, по данным различных авторов, до 60–65% обращений в рамках стоматологического и 20% обращений в рамках неврологического приемов связаны с жалобами на боль в области лица, при этом авторы отмечают тенденцию к хронизации болевого синдрома при ограниченном ответе на проводимую терапию [9–13].

Отсутствие единой классификации орофациальной боли затрудняет как ее изучение, так и формирование

клинических рекомендаций по диагностике, маршрутизации и лечению пациентов. Согласно действующей на сегодняшний день Международной классификации орофациальной боли (МКОБ-1), в структуре ОФБ выделяются две основные категории: соматически обусловленная (одонтогенная, неврологическая, миофасциальная, артрогенная, смешанного генеза) и алгия, реализация которой происходит в отсутствие установленной соматической патологии или при несоответствии ей клинической картины – идиопатическая лицевая боль (ИЛБ). В структуре ИЛБ авторами выделяется лишь два состояния:

- синдром пылающего рта – жжение или дизестезия в полости рта, повторяющиеся ежедневно в течение более двух часов в день на протяжении более трех месяцев без клинически выраженных признаков основного заболевания;
- персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ) – постоянная боль в области лица с различной клинической картиной, повторяющаяся ежедневно в течение более двух часов в день на протяжении более трех месяцев в отсутствие клинически выраженных неврологических нарушений или предшествующей причины [14].

Помимо идиопатической формы, в каждой из категорий ОФБ выделяется также «первичная боль», то есть боль, топически локализующаяся в выделенной области в отсутствие выявленной причины, что лишает соматически необъяснимые симптомы в орофациальной области выделения в отдельную категорию – по сути, идиопатическая боль и является первичной, однако в отдельную категорию оказались вынесены лишь частные ее случаи. Место же болевых расстройств, лишь частично объяснимых соматическим нарушением, и вовсе не определено, что осложняет как изучение данной формы боли, формально определяя ее в категорию соматогенной, так и формирование рекомендаций по ведению таких пациентов.

Несмотря на невысокую распространенность в общей популяции, достигающую 0.03%, в структуре специализированного приема в общемедицинской сети частота встречаемости ИЛБ значимо выше. Так, среди пациентов стоматологического профиля распространенность ИЛБ оценивается уже в 5.8–10% [15–17]. В исследовании же, производившемся в университетской клинике на выборке из 2912 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с жалобами на боли в лице, ИЛБ была установлена уже в 31% случаев [18].

Ряд авторов подчеркивают сложность в дифференциальной диагностике данного состояния, в силу отсутствия четких критериев являющегося «диагнозом исключения». Так, при наличии коморбидной соматической патологии, клиническая картина которой может иметь сходство с ИЛБ, формируются условия для ее гиподиагностики. И напротив, отсутствие диагностических возможностей подтверждения или опровержения соматической патологии (магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, ультразвуковое исследование и др.) предрасполагает к ее гипердиагностике [19, 20].

Доступные на текущий момент статистические данные свидетельствуют о длительном периоде до верификации диагноза, в течение которого пациенты с ИЛБ многократно обращаются за медицинской помощью к различным специалистам [21]. В ходе длительного лечения данная категория пациентов зачастую получает ряд необоснованных назначений, в т.ч. оперативных вмешательств – до 24% пациентов подвергаются экстракции одного или нескольких зубов, что подчеркивает необходимость углубленного изучения клинко-эпидемиологических аспектов ИЛБ [22–24].

Вопросы взаимного влияния соматической и психической патологий неоднократно поднимались в научной литературе, сообщающей не только о высокой распространенности психических расстройств в общемедицинской сети, но и описывающих их значительный вклад в течение основного заболевания и успешность соматотропной терапии [25–27]. В контексте же формирования лицевых болей психические расстройства к настоящему времени остаются во многом неизученными с позиций клинической психиатрии, в немалой степени способствуя этому и описанные выше затруднения в квалификации.

Имеющиеся исследования коморбидности ИЛБ и психической патологии немногочисленны и обладают серьезными ограничениями – нет достаточной для статистической значимости результатов выборки пациентов, отсутствует систематизация регистрируемых психопатологических феноменов, превалирует использование психометрических методов (шкалы тревоги и депрессии Бека, госпитальная

шкала тревоги и депрессии HADS, опросник генерализованного тревожного расстройства GAD-7, опросник состояния здоровья PHQ, шкала воспринимаемого стресса PSS-10 и др.) обособленно от клинко-психопатологической оценки состояния пациентов и несет скорее описательный характер, в то время как большая часть публикаций и вовсе посвящена единичным клиническим случаям [28–32].

С учетом регламентированных МКОБ-1 клинических характеристик ПИЛБ (в частности – отсутствие выявленной соматической патологии при наличии жалоб), обособленное изучение данной категории не способно предоставить репрезентативных данных о вкладе психической патологии в формирование и развитие болевого синдрома при наличии соматической отягощенности разной степени тяжести. Это обуславливает необходимость поиска универсальной модели реализации болевого синдрома у пациентов с орофациальной болью, отражающей влияние на него ассоциированной с соматическими нарушениями психической патологии.

Одним из наиболее распространенных в популяции расстройств, развитие которого сопровождается ОФБ, является дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС). Встречаемость его среди взрослого населения достигает 12%, в то время как отдельные его симптомы встречаются у 80%, что связано в первую очередь с активным функционированием сустава в течение жизни, приводящим к нарушению его функции [33, 34]. ДВНЧС представляет особенный интерес не только по причине высокой распространенности, но и поскольку на различных этапах формирования дисфункции сочленения болевой синдром соответствует различным этиопатогенетическим доменам МКОБ-1.

На первом этапе развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в ходе инструментальных исследований выявляются магнитно-резонансные признаки функциональной перегрузки жевательных мышц, отек височно-нижнечелюстной области, без смещения головок нижней челюсти и суставных дисков, таким образом, характер болевого синдрома определяется как миогенный.

В дальнейшем стабильное мышечное напряжение жевательной мускулатуры нарушает движения обоих мышечков в суставных ямках и вызывает травматизацию внутрисуставных структур, длительное время сохраняющуюся на функциональном уровне. На третьей стадии возможно смещение суставного диска с усугублением внутрисуставных изменений, формированием тяжелых артрозов, оказывающих значительное влияние на качество жизни пациентов. Со второй стадии ДВНЧС лицевая боль, исходя из данных исследований, относится к группе артрогенной боли, или боли смешанного генеза [35, 36].

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о значительном вкладе психической патологии в структуру болевого синдрома пациентов с ДВНЧС. Ряд работ сообщает о значительной представленности аффективной патологии депрессивного круга и тревожных расстройств среди пациентов данной группы. В исследовании, проведенном на выборке из 570 пациентов стоматологического профиля, выделенная группа пациентов с нарушениями функционирования височно-нижнечелюстного сустава обладала значимо более высокими показателями уровня тревоги и депрессии по шкале генерализованного тревожного расстройства GAD-7, опросника здоровья

пациента RНQ-9, а также катастрофизации боли по шкале PCS, в сравнении с пациентами с типичной дентоальвеолярной патологией. При этом пациенты, жалобы которых были в большей степени связаны с болевым синдромом в области лица, обладали, согласно результатам инструментальной диагностики, меньшей степенью нарушений функции сустава при более высоких показателях выраженности симптомов депрессии [37].

В крупном когортном исследовании на выборке из 5696 пациентов была произведена одновременная оценка наличия или отсутствия симптомов ДВНЧС и симптомов депрессии методом анкетирования с использованием сокращенной версии симптоматического опросника SCL-25, с акцентом на результаты по шкале депрессии, а также с учетом анамнестических сведений. Несмотря на низкую степень достоверности в силу отсутствия клинической верификации как соматического, так и психического статусов, исключая анамнестические данные об установленном ранее диагнозе депрессивного расстройства, результаты подтвердили значимо более высокий уровень представленности симптомов аффективной патологии в группе пациентов с жалобами, соответствующими ДВНЧС, среди которых наиболее высокие баллы были получены пациентами, предъявляющими жалобы на прозопагии различной степени выраженности. Особенный интерес представляет отсутствие корреляции между интенсивностью, топической локализацией болевых ощущений и результатами психометрических исследований, в отличие от гендерной принадлежности – среди женщин, предъявляющих жалобы на боли в лице, выраженность депрессивных симптомов, а также частота ранее диагностированного депрессивного эпизода были значимо выше, нежели в группе пациентов мужского пола с идентичными симптомами. Также обращает внимание отсутствие корреляции между признаками, косвенно сообщающими о нарушении функции сустава (ограничение мобильности нижней челюсти, симптом «щелчка» и пр.), и результатами психометрических исследований [38].

Схожие результаты были получены в менее крупном исследовании, проведенном в условиях медицинского учреждения стоматологического профиля среди пациентов, наблюдавшихся с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Выборка составила 273 пациента, на основе которой были сформированы группы в зависимости от тяжести нарушений. Несмотря на верифицированную миофасциальную стадию ДВНЧС, представляющую раннюю стадию развития дисфункции и предполагающую отсутствие изменений артрогенного характера, данная категория больных продемонстрировала наибольшие баллы по шкалам тревоги и депрессии HADS в сравнении с прочими. Авторами также была предпринята попытка стратификации факторов риска развития аффективной патологии у пациентов, среди которых основным статистически значимым фактором являлся женский пол обследуемых [39].

О гендерном факторе, как о предрасполагающем в развитии хронической лицевой боли, верифицируемой как симптом ДВНЧС, многократно упоминалось и в более ранних работах, посвященных структуре психической патологии в пространстве височно-нижнечелюстных расстройств [40, 41]. Внимания заслуживает выделение авторами, помимо симптомов аффективных расстройств, депрессивного спектра и тревожно-фобических симпто-

комплексов, также соматоформных расстройств как одной из наиболее часто встречающихся категорий в структуре хронической лицевой боли у пациентов с ДВНЧС [42, 43].

Исторически соматоформное расстройство восходит к истерии, хронифицированная форма которой в DSM-III была выделена как самостоятельная нозологическая единица. В современных исследованиях оценка преморбидного склада личности пациентов преимущественно отсутствует в силу изолированного использования психометрических методик для оценки выраженности психопатологической симптоматики. В одном из единичных исследований с использованием клинко-психопатологического метода для оценки психического статуса пациентов с жалобами на ОФБ представлены данные о широкой распространенности гистрионного преморбида среди пациентов (70.8% от общего числа обследованных, число которых составило 57 человек). Несмотря на значительные ограничения в исследовании, в т.ч. малую численность выборки, это согласуется с данными, полученными ранее, и косвенно свидетельствует о роли конверсионной симптоматики в формировании феномена орофациальной боли [44].

Эндогенная патология на сегодняшний день остается одной из наименее освещенных с позиций ОФБ, как по причине отсутствия клинко-психопатологического метода в структуре большинства исследований, так и в силу ее меньшей распространенности, что в условиях малочисленных клинических групп ограничивает возможность описания влияния процессуального расстройства на клиническую картину прозопагий.

Упоминания о снижении болевой чувствительности у больных шизофренией встречаются еще в трудах Е. Краепелина (1919) и Е. Блейлера (1911), однако немногочисленные современные исследования вопроса ноцицептивной чувствительности данной категории пациентов предоставляют противоречивые данные. Так, в одном из исследований, в ходе которого проводили периодическую чрескожную стимуляцию левого грудного нерва с последующим измерением ноцицептивного рефлекса сгибания и оценку боли по визуальной аналоговой шкале боли, по сравнению с контрольной группой пациенты с шизофренией демонстрировали повышенную чувствительность к острой боли (то есть более низкие болевые пороги) при сниженной субъективной чувствительности к боли (то есть сниженное восприятие хронических алгий) [45].

В то же время описано и атипичное течение болевого синдрома у пациентов с шизофренией – в научной литературе представлены случаи шизофрении с перитонитом, тяжелыми ожогами или переломами и выражением лишь незначительной боли [46].

Результаты проведенного в 2023 г. метаанализа [47] демонстрируют множество методологических недостатков в современных исследованиях – малые выборки, их гетерогенность и нерепрезентативность контрольной группы по отношению к общей популяции, также авторы подчеркивают ограниченность методов оценки и сложность используемого оборудования, что может влиять на понимание задачи пациентами. С учетом перечисленных факторов, на сегодняшний день достоверно установить влияние эндогенной патологии на восприятие боли затруднительно.

В ряде публикаций описаны сенестопатии у пациентов с сенесто-ипохондрической формой шизофрении, реализация которых на ранних этапах проходит в орофациальном пространстве и обладает сходством с соматическими жало-

бами, в частности ДВНЧС. В одном из самых крупных исследований, посвященных орофациальным сенестопатиям, на выборке из 606 пациентов, авторы, наряду с типичными для сенестопатической формы шизофрении вычурными телесными ощущениями, локализуемыми в орофациальной области, приводят многочисленные примеры жалоб, длительное время не вызывавших у лечащих врачей сомнений в их соматической природе, в силу чего пациенты многократно подвергались различным методам лечения, в т.ч. оперативным. Особенного внимания заслуживает фактор, предрасполагающий, согласно выводам авторов, к развитию сенестопатической симптоматики в орофациальной области, – стоматологические вмешательства в острый период психического расстройства [48].

Заключение

Распространенность нарушений функции височно-нижнечелюстного сустава позволяет предположить изменения соматического характера, не достигающие клинически значимого уровня, у большинства пациентов. Дальнейшее изучение их корреляции с выраженностью болевого синдрома и коморбидной психической патологией позволит получить репрезентативные данные о влиянии последней на течение болевого синдрома в лицевой области в целом. Полученные данные в дальнейшем позволят оптимизировать подходы к своевременной квалификации болевых расстройств и формированию адекватной терапевтической тактики для данной категории пациентов.

Литература

1. Van Deun L. et al. Facial pain: a comprehensive review and proposal for a pragmatic diagnostic approach // *European Neurology*. – 2020. – V. 83. – No 1. – P. 5–16.
2. Macfarlane T.V. et al. Self-reported facial pain in UK Biobank study: prevalence and associated factors // *Journal of oral & maxillofacial research*. – 2014. – V. 5. – No 3. DOI: 10.1159/000505727.
3. Kohlmann T. Epidemiology of orofacial pain // *Der Schmerz*. – 2002. – V. 16. – P. 339–345.
4. Riley J.L. et al. Orofacial pain: racial and sex differences among older adults // *Journal of public health dentistry*. – 2002. – V. 62. – No 3. – P. 132–139.
5. Goulet J.P. et al. Jaw pain prevalence among french-speaking canadians in quebec and related symptoms of temporomandibular disorders // *Journal of dental research*. – 1995. – V. 74. – No 11. – P. 1738–1744.
6. Koopman J.S.H.A. et al. Incidence of facial pain in the general population // *Pain*. – 2009. – V. 147. – No 1. – P. 122–127.
7. Macfarlane T.V. et al. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact // *Community dentistry and oral epidemiology*. – 2002. – V. 30. – No 1. – P. 52–60.
8. McMillan A.S. et al. Prevalence of orofacial pain and treatment seeking in Hong Kong Chinese // *J. Orofac. Pain*. – 2006. – V. 20. – P. 218–225.
9. Карлов В.А. и др. Проблема лицевой боли: классификация и терминология // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1990. – Т. 90. – № 4. – С. 3–9. [Karlova V.A. et al. The problem of facial pain: classification and terminology // *Journal of Neuropathology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. – 1990. – V. 90. – No 4. – P. 3–9. In Russian].
10. Лившиц Л.Я. Противоболевой центр: обоснование, анализ деятельности, перспективы: сборник научных трудов. Актуальные вопросы клиники и лечения болевых синдромов. – Саратов, 1989. – С. 3–9. [Livshits L.Ya. Pain relief center: rationale, activity analysis, prospects: Collection of scientific papers. Topical issues of the clinic and treatment of pain syndromes. – Saratov, 1989. – P. 3–9. In Russian].
11. Lavelle E.D. et al. Myofascial trigger points // *Anesthesiology clinics*. – 2007. – V. 25. – No 4. – P. 841–851.
12. Mchaourab A. et al. Neural Blockade for Trigeminal Neuralgia / Deer T.R. (eds.), *Treatment of Chronic Pain by Interventional Approaches: the American academy of pain medicine. Textbook on Patient Management*. – 2015. – P. 109–118.
13. Miller J.P. et al. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia // *Journal of neurosurgery*. – 2009. – V. 110. – No 4. – P. 627–632.
14. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) // *Cephalalgia*. – 2020. – V. 40. – No 2. – P. 129–221.
15. Mueller D. et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study // *Cephalalgia*. – 2011. – V. 31. – No 15. – P. 1542–1548.
16. Clark G.T. Persistent orodental pain, atypical odontalgia, and phantom tooth pain: when are they neuropathic disorders? // *Journal of the California Dental Association*. – 2006. – V. 34. – No 8. – P. 599–609.
17. Melis M. et al. Atypical odontalgia: a review of the literature // *Headache: the journal of head and face pain*. – 2003. – V. 43. – No 10. – P. 1060–1074.
18. Ziegeler C. et al. Facial presentations of migraine, TACs, and other paroxysmal facial pain syndromes // *Neurology*. – 2019. – V. 93. – No 12. – P. e1138–e1147. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008124.
19. Gerwin R. Chronic facial pain: Trigeminal neuralgia, persistent idiopathic facial pain, and myofascial pain syndrome – an evidence-based narrative review and etiological hypothesis // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – V. 17. – No 19. – P. 7012. DOI: 10.3390/ijerph17197012.
20. Xiao X. et al. Challenges of misdiagnosis and suboptimal treatment of persistent idiopathic facial pain and atypical odontalgia: a retrospective multicentric cross-sectional investigation // *Journal of Pain Research*. – 2020. – P. 2853–2860. DOI: 10.2147/JPR.S269329.
21. Woda A. et al. A unified concept of idiopathic orofacial pain: clinical features // *Journal of orofacial pain*. – 1999. – V. 13. – No 3. – P. 172–184; discussion 185–195.
22. Азимова Ю.Э. и др. Персистирующая идиопатическая лицевая боль // *Российский журнал боли*. – 2011. – № 3–4. – С. 3. [Azimova Yu.E. et al. Persistent idiopathic facial pain // *Russian Journal of Pain*. – 2011. – No 3–4. – P. 3. In Russian].
23. Madland G. et al. Chronic facial pain: a multidisciplinary problem // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2001. – V. 71. – No 6. – P. 716–719. DOI: 10.1136/jnnp.71.6.716.

24. Evans R.W. et al. Persistent idiopathic facial pain // *Headache: The Journal of Head & Face Pain*. – 2006. – V. 46. – No 8. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00541.x.
25. Самушия М.А. и др. Психические расстройства в онкологической практике // *Лекции по психосоматике*. – 2014. – С. 117–140. [Samushiya M.A. et al. Mental disorders in oncological practice // *Lectures on psychosomatics*. – 2014. – P. 117–140. In Russian].
26. Самушия М.А. Пограничные психические расстройства в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования (обзор литературы) // *Психические расстройства в общей медицине*. – 2007. – № 1. – С. 28–33. [Samushiya M.A. Borderline mental disorders in the pre- and postoperative periods of coronary artery bypass grafting (literature review) // *Mental Disorders in General Medicine*. – 2007. – No 1. – P. 28–33. In Russian].
27. Самушия М.А. и др. Нарушения сна у пациентов с цервикальной дистонией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120. – № 12. – С. 25–29. [Samushiya M.A. et al. Sleep disorders in patients with cervical dystonia // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2020. – V. 120. – No 12. – P. 25–29. In Russian].
28. Woda A. et al. A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiological features // *Journal of Orofacial Pain*. – 2000. – V. 14. – No 3. – P. 196–212.
29. Seidl O. et al. Untersuchungen zur psychodynamik der chronischen orofazialen Schmerzstörung // *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*. – 2021. – V. 67. – No 4. – P. 416–434. DOI: 10.13109/zptm.2021.67.4.416.
30. Penlington C. et al. Predicting persistent orofacial pain: the role of illness perceptions, anxiety, and depression // *JDR Clinical & Translational Research*. – 2020. – V. 5. – No 1. – P. 40–49. DOI: 10.1177/2380084419846447.
31. Karamat A. et al. Psychologic impact of chronic orofacial pain: a critical review // *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. – 2022. – V. 36. – No 2. DOI: 10.11607/ofph.3010.
32. Umezaki Y. et al. Oral cenesthopathy // *BioPsychoSocial Medicine*. – 2016. – V. 10. – P. 1–5. DOI: 10.1186/s13030-016-0071-7.
33. Dugashvili G. et al. Temporomandibular joint disorder // *Georgian medical news*. – 2013. – No 215. – P. 17–21.
34. Sena M.F. et al. Prevalence of temporomandibular dysfunction in children and adolescents // *Revista Paulista de Pediatria*. – 2013. – V. 31. – No 04. – P. 538–545. DOI: 10.1590/S0103-05822013000400018.
35. Дробышев А.Ю. и др. Современные методы оценки состояния и степени выраженности синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстных суставов // *Российская стоматология*. – 2011. – Т. 4. – № 5. – С. 47–54. [Drobyshev A.Yu. et al. Modern methods of assessing the condition and severity of pain dysfunction syndrome of the temporomandibular joints // *Rossiyskaya stomatologiya*. – 2011. – V. 4. – No 5. – P. 47–54. In Russian].
36. Брега И.Н. и др. Комплексный подход в лечении и реабилитации больных с миофасциальным болевым синдромом лица // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 28–34. [Brega I.N. et al. Comprehensive approach to treatment and rehabilitation of patients with myofascial pain syndrome of the face // *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2010. – V. 9. – No 4. – P. 28–34. In Russian].
37. Ye C. et al. Psychological profiles and their relevance with temporomandibular disorder symptoms in preorthodontic patients // *Pain Research and Management*. – 2022. – No 1. – P. 1039393. DOI: 10.1155/2022/1039393.
38. Sipilä K. et al. Association between symptoms of temporomandibular disorders and depression: an epidemiological study of the Northern Finland 1966 Birth Cohort // *CRANIO*. – 2001. – V. 19. – No 3. – P. 183–187. DOI: 10.1080/08869634.2001.11746168.
39. Dıraçoğlu D. et al. Temporomandibular dysfunction and risk factors for anxiety and depression // *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. – 2016. – V. 29. – No 3. – P. 487–491. doi: 10.3233/BMR-150644.
40. Dao T.T.T. et al. Gender differences in pain // *Journal of orofacial pain*. – 2000. – V. 14. – No 3. – P. 169–184; discussion 184–195.
41. Lipton J. et al. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States // *The Journal of the American Dental Association*. – 1993. – V. 124. – No 10. – P. 115–121. DOI: 10.14219/jada.archive.1993.0200.
42. Gatchel R.J. et al. Major psychological disorders in acute and chronic TMD: an initial examination // *The Journal of the American Dental Association*. – 1996. – V. 127. – No 9. – P. 1365–1374. DOI: 10.14219/jada.archive.1996.0450.
43. Wright A.R. et al. Biopsychosocial differences between high-risk and low-risk patients with acute TMD-related pain // *The Journal of the American Dental Association*. – 2004. – V. 135. – No 4. – P. 474–483. DOI: 10.14219/jada.archive.2004.0213.
44. Фосфанова Ю.С. и др. Психические расстройства у пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава: распространенность, нозологическая квалификация и терапия // *Российская стоматология*. – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 3–10. [Fosfanova Yu.S. et al. Mental disorders in patients with diseases of the temporomandibular joint: prevalence, nosological qualification and therapy // *Rossiyskaya stomatologiya*. – 2016. – V. 9. – No 4. – P. 3–10. In Russian].
45. Lévesque M. et al. Pain perception in schizophrenia: evidence of a specific pain response profile // *Pain Medicine*. – 2012. – V. 13. – No 12. – P. 1571–1579. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01505.x.
46. Blumensohn R. et al. Pain perception in patients with schizophrenia // *The Journal of nervous and mental disease*. – 2002. – V. 190. – No 7. – P. 481–483. DOI: 10.1097/00005053-200207000-00011.
47. Aurora G.T. et al. Pain sensitivity in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Actas Españolas de Psiquiatría*. – 2023. – V. 51. – No 1. – P. 29–40.
48. Umezaki Y. et al. Clinical characteristics and course of oral somatic delusions: a retrospective chart review of 606 cases in 5 years // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – P. 2057–2065. DOI: 10.2147/NDT.S167527.

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ АВИАЦИОННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

А.А. Благинин^{1,2,3}, С.В. Будников¹, М.М. Слесаренко^{1*}

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

² ГАОУ ВО ЛО «Ленинградский государственный университет им. А.С. Пушкина», Санкт-Петербург, Пушкин

³ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург

FEATURES OF MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF AVIATION SPECIALISTS

A.A. Blaginin^{1,2,3}, S.V. Budnikov¹, M.M. Slesarenko^{1*}

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

² Leningrad State University named after A.S. Pushkin, St. Petersburg, Pushkin, Russia

³ I.P. Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia

*E-mail: m.slesar91@gmail.com

Аннотация

Профессиональная деятельность авиационных специалистов связана с их готовностью к выполнению профессиональных действий на фоне морально-психологического напряжения с максимально эффективным использованием умственных и физических способностей при воздействии на их организм факторов полета. Подобные нагрузки, не характерные для специалистов других профилей деятельности, могут вызвать изменения в психоэмоциональном статусе, проявиться симптомами утомления и временным снижением профессиональной надежности летчиков. Несмотря на выстроенность системы медико-психологической реабилитации (МПР) и использование ее в Вооруженных Силах Российской Федерации уже более 10 лет, в этом методе реабилитации не в полной мере учитываются особенности деятельности специалистов авиационного персонала. В статье описаны психофизиологические реабилитационные методы, которые используются в Военно-медицинской академии при проведении МПР для авиационных специалистов: тренажерная подготовка, повышение переносимости статических нагрузок, гипоксическая тренировка, психическая саморегуляция. Обосновывается необходимость проведения того или иного метода в зависимости от специфики деятельности при внезапно возникшей внештатной ситуации, например после серьезного авиационного инцидента или авиационного происшествия, вызванного разгерметизацией кабины в условиях стратосферы, отказа кислородно-дыхательной аппаратуры, высотного и противоперегрузочного снаряжения.

Ключевые слова: медико-психологическая реабилитация, медицинская реабилитация, авиационные специалисты, психофизиологическая подготовка, гипоксическая тренировка.

Abstract

The professional activity of aviation specialists is associated with their readiness to perform their professional functions under moral and psychological strain and to use their mental and physical abilities as effective as possible during exposure of their organism to flight loading. Such a loading, which is not typical for specialists of other professional fields, can cause changes in pilots' psycho-emotional status and can manifest as fatigue and temporary decrease in their professional reliability. Despite the created system of medical and psychological rehabilitation and its application in the Armed Forces of Russian Federation for more than 10 years, such an approach to rehabilitation does not fully take into account specific functional moments in the aviation personnel work. The article describes techniques of psycho-physiological rehabilitation which are used for medical and psychological rehabilitation of aviation specialists in the Military Medical Academy: simulator training, increase of tolerance to static loading, hypoxic training, mental self-regulation. The authors background the application of each technique depending on this or that downgraded situation: for example, after a serious aviation incident or an aviation unfavourable event caused by cabin depressurization in the stratosphere, failure of oxygen-breathing equipment or high-altitude and anti-overload equipment.

Keywords: medical and psychological rehabilitation, medical rehabilitation, aviation specialists, psycho-physiological training, hypoxic training.

Ссылка для цитирования: Благинин А.А., Будников С.В., Слесаренко М.М. Особенности медико-психологической реабилитации авиационных специалистов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 91–95.

Введение

Одной из важнейших задач медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации является сохранение профессионального долголетия и повышение работоспособности военных специалистов. Особое внимание к этой задаче предъявляется в современных условиях. Неблагоприятные факторы профессиональной деятельности, воздействующие

на организм военнослужащих, прежде всего вызывают изменения в психоэмоциональном статусе, проявляющиеся симптомами утомления и временным снижением боеспособности как каждого военнослужащего в отдельности, так и подразделения в целом. Успешное выполнение своих функциональных обязанностей во многом определяется возможностями человека и уровнем адаптационного потенциала [1].

К факторам, наиболее влияющим на состояние физического и психического здоровья, способствующим формированию дезадаптационных расстройств, относятся:

- деятельность в условиях, связанных с риском для жизни (в т.ч. участие в локальных войнах и вооруженных конфликтах);
- деятельность, связанная с хроническим умственным, эмоциональным и физическим напряжением;
- ненормированное служебное время при отсутствии возможности проведения психологической разгрузки.

Для компенсации утраченных профессиональных и социально-адаптивных качеств при развитии дезадаптационных расстройств применяется медицинская реабилитация. Одним из важных направлений медицинской реабилитации является медико-психологическая реабилитация (МПР). Под МПР понимается комплекс медицинских, психологических и общих оздоровительных мероприятий, направленных на коррекцию возникших психофизиологических нарушений и восстановление боеспособности (работоспособности) военнослужащих [2].

МПР является составной частью общей системы реабилитации. Комплекс мероприятий медицинской реабилитации (и МПР в частности) позволяет выявить лица с признаками дезадаптационных нарушений и подобрать методы коррекции функционального состояния военнослужащих в процессе боевой подготовки, после длительного воздействия экстремальных и боевых условий деятельности, а также скорректировать функциональное состояние организма военнослужащих после травм, заболеваний и ранений в условиях лечебной организации.

Основным нормативно-правовым документом, регламентирующим проведение МПР в ВС РФ, является приказ министра обороны Российской Федерации от 27.01.2017 г. № 60 «О медико-психологической реабилитации военнослужащих». МПР военнослужащих проводится по территориальному принципу в санаторно-курортных организациях (СКО) Министерства обороны Российской Федерации, ближайших к месту прохождения службы. Реабилитация осуществляется в соответствии со «Стандартами медико-психологической реабилитации военнослужащих в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации».

МПР направлена на ускоренное восстановление функционального состояния и работоспособности военнослужащих после выполнения напряженной профессиональной деятельности с помощью целенаправленного использования природных и физических факторов, современных методов психологического воздействия; повышение резервных возможностей организма, сниженных вследствие неблагоприятного воздействия профессиональных факторов, а также обусловленных индивидуально-психологическими особенностями личности; проведение лечебно-оздоровительных мероприятий лицам, имеющим факторы риска различных заболеваний; проведение вторичной профилактики у лиц с заболеваниями внутренних органов и нервной системы; проведение мероприятий по устранению и уменьшению психопатологических синдромов и восстановление профессионального здоровья.

Одной из категорий военнослужащих, подлежащих при наличии показаний медико-психологической реабилитации, являются специалисты авиационного персонала.

Деятельность данной категории специалистов сопряжена с воздействием факторов полета. Появление новых видов авиационной техники и использование ее в изменяющихся условиях современного мира способствует нарастанию нервно-психического напряжения у летчиков. Так, к особенностям полета на современных летательных аппаратах можно отнести:

- боковые перегрузки значимой величины;
- новые, ранее не встречающиеся, зрительно-вестибулярные иллюзии (возникающие при полетах на больших углах атаки при скольжении или быстром торможении);
- дезориентация летчика в пространстве из-за мгновенной смены векторов перегрузки;
- ощущение перехода из одного пространства в другое, связанное с увеличившимся и ускоренным потоком информации в условиях дефицита времени;
- возникновение оптокинетических иллюзий, потери пространственной ориентировки при использовании наשלмных визиров, приборов ночного видения [3].

В соответствии с действующими нормативно-правовыми актами, основным критерием для проведения МПР является формирование у летчиков таких функциональных состояний, как утомление и переутомление, возникших из-за высокого нервно-эмоционального напряжения и интенсивной летной нагрузки, испытываемых летчиками в ходе летных смен в процессе подготовки и в условиях боевой деятельности. Деятельность СКО в этом случае направлена на восстановление и коррекцию возникших психофизиологических нарушений [4].

В программе МПР в СКО выделяют три этапа реабилитационно-восстановительных мероприятий: адаптация, активная реабилитация и заключительный период. Проведение лечебно-оздоровительных мероприятий происходит в период активной реабилитации [5].

Разрабатывается программа проведения МПР в соответствии со стандартами МПР. В программе используются методы физиотерапевтического лечения, занятия лечебной физкультурой и психотерапевтические тренинги. При нахождении в СКО более 20 дней для наиболее комплексного воздействия на организм в программу МПР включают процедуры, направленные на лечение сопутствующих заболеваний [6].

Несмотря на выстроенность системы МПР и использование ее в ВС РФ уже более 10 лет, в этом методе реабилитации не в полной мере учтены особенности деятельности специалистов авиационного персонала и необходимые мероприятия по восстановлению функционального состояния. Требуется оптимизация системы МПР для данной категории военнослужащих не только благодаря совершенствованию нормативно-правовой базы организации МПР и стандартизации методов и процедур отбора, направления и проведения МПР, но и посредством рассмотрения целесообразности включения МПР в систему боевой подготовки.

В медицинской реабилитации используют следующие реабилитационные методы: медикаментозные, физиотерапевтические, психологические (социально-психологические) и психофизиологические [7]. На кафедре авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии ведется работа по расширению реабилитационного потенциала МПР с помощью психофизиологических методов коррекции функционального состояния военнослужащих.

Психофизиологические и психологические методы реабилитации тесно связаны друг с другом. В совокупности они позволяют формировать необходимые психические качества и профессиональные навыки, необходимые для коррекции психического здоровья авиационных специалистов. Особенно актуально их совместное применение для коррекции функционального состояния после авиационных событий.

Основными эффектами от психофизиологических реабилитационных методов являются:

- формирование функциональной устойчивости летного состава к воздействию различных факторов полета;

- формирование и развитие профессионально важных для летной деятельности психологических качеств;
- повышение надежности деятельности в аварийных ситуациях и при усложнении полетной обстановки;
- снижение нервно-психологического напряжения;
- направленная коррекция функционального состояния (полное и ускоренное восстановление работоспособности и мобилизация функций организма для продолжения летной деятельности).

В соответствии с действующим приказом МО РФ, летный состав авиации ВС РФ, выполнивший более 70% от установленной нормы годового налета часов, подлежит МПР.

Известно, что при оптимальной летной нагрузке улучшается функциональное состояние и расширяются резервные возможности организма летчика, наблюдается адекватный уровень напряжения его функций. Таким образом обеспечивается приспособительный тренирующий эффект и, как следствие, совершенствуется профессиональное мастерство.

Как чрезмерная, так и недостаточная летная нагрузка отрицательно влияют на организм летчика. Чрезмерная летная нагрузка приводит к перенапряжению функций организма, снижению функциональных резервов, которые по окончании полетов медленно восстанавливаются. Недостаточная летная нагрузка отрицательно сказывается на тренированности организма летчика и сужает диапазон его функциональных возможностей.

Использование авиационных тренажеров для МПР позволяет подобрать оптимальную летную нагрузку с учетом индивидуальных особенностей летчика, достаточную для расширения адаптационных возможностей организма, и осуществить тренажерную подготовку для отработки летных навыков.

Применение на кафедре авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии процедурного стенда для медицинских исследований на базе кабины Су-34 позволяет не только оценить изменения физиологических и психофизиологических функций летчика в процессе выполнения полета на современных авиационных комплексах, но и достигнуть эффекта натренированности. Это необходимое условие совершенствования механизмов регуляции в организме и развития приспособительных изменений. Приспособительные изменения наблюдаются только в том случае, если объем и интенсивность полетов находятся в определенных пределах; постепенное возрастание летной нагрузки и сложности заданий обуславливает прирост тренированности, а повышение функциональных возможностей организма создает предпосылки для дальнейшего увеличения нагрузки. В результате тренажерной подготовки действия летчика становятся четко ориентированными и уверенными, появляется готовность к действию.

Еще одной категорией авиационного персонала, подлежащего направлению на МПР, являются военнослужащие, подвергшиеся воздействию экстремальных факторов при авариях, катастрофах летательных аппаратов.

Использование тренажерной подготовки как одного из психофизиологических реабилитационных методов особенно важно. Если при выполнении типовых полетных заданий, основные элементы которых хорошо освоены, психические процессы достаточно хорошо сформированы и действия осуществляются по заранее сформированному шаблону, то при выполнении полета в нестандартных условиях значимость каждого психического процесса повышается. В аварийной ситуации происходит повышение психоэмоционального напряжения, а также требуется формирование нового образа полета. Использование авиационных тренажеров для МПР позволяет сформировать защитные и приспособительные

физиологические механизмы, способствующие исключению эффекта неожиданности. Отработка нестандартной ситуации, послужившей причиной авиационного происшествия, с помощью авиационного тренажера на этапе МПР способствует развитию чувства уверенности у летчика, готовности в повторившейся ситуации выполнить оптимальные действия для предотвращения развития летного происшествия.

Таким образом, использование авиационных тренажеров на этапе МПР способствует не только формированию навыков действий и пилотирования в особых случаях и сложных ситуациях полета, но и обеспечивает эффективность и надежность деятельности летчика, а также развитие профессионально важных психических качеств для выполнения полета в нестандартных условиях и сохранения психического здоровья.

Не менее важным при данном реабилитационном методе остается роль инструктора, осуществляющего подготовку. Правильные взаимоотношения летчика-инструктора с тренируемым позволяют установить психологический контакт, создать условия для доверительных отношений. Это также способствует скорейшей реабилитации и созданию мотивации на продолжение летной деятельности даже после авиационных происшествий.

В качестве еще одного психофизиологического реабилитационного метода следует использовать методику отработки действий летчика в разгерметизированной кабине в снаряжении с помощью программно-аппаратного комплекса «Кислородный прибор тренировочный с электронным управлением» на базе устройства формирования искусственных газовых смесей «БАРС-ГД». Использование данного метода возможно для летчиков после серьезного авиационного инцидента или авиационного происшествия, вызванного разгерметизацией кабины в условиях стратосферы, отказа кислородно-дыхательной аппаратуры, высотного и противоперегрузочного снаряжения.

При выборе режима тренировки учитываются используемое снаряжение и потолок летательного аппарата, на котором летает данный летчик. Выполняется проверка подгонки защитного снаряжения, ознакомление летчика с условиями дыхания и речи при избыточном давлении в подмасочном пространстве и условиями, возникающими при срабатывании снаряжения в момент внезапной разгерметизации кабины в стратосфере.

Задача данного метода состоит в необходимости сформировать психофизиологическую готовность к выполнению деятельности на высотах 12 км и выше при развитии нештатных ситуаций, связанных с разгерметизацией кабины или отказом кислородно-дыхательной аппаратуры (КДА). Данный метод позволяет развить уверенность в защитном снаряжении летчика и сформировать навык по устранению воздействия на организм резкого перепада барометрического давления и снижения парциального давления кислорода.

Особое внимание заслуживает использование гипоксической тренировки как психофизиологического реабилитационного метода.

В зависимости от условий проведения гипоксические тренировки могут быть нормобарическими (при дыхании гипоксическими газовыми смесями в условиях нормального барометрического давления) и гипобарическими (пребывание в горах, подъем в барокамере) [8].

В Военно-медицинской академии ведется работа по использованию гипоксического прекодиционирования для летного состава при проведении МПР.

Прекодиционирование (феномен перекрестной адаптации) – это воздействие гипоксического стресса в той дозе, при которой организм активизирует внутренние механизмы, направленные на адаптацию к новым показателям газовой среды. Благодаря

такому воздействию приобретает устойчивость не только к низкой концентрации кислорода, но и к ряду других стимулов (холодовому, тепловому, психосоциальным стрессам и др.).

Гипоксическое прекондиционирование хорошо себя зарекомендовало в целях нейро-, кардио-, геропротекции. Достижение этих эффектов реализуется с помощью гипоксия-индуцибельного фактора-1, благодаря которому активируются гены, включающие механизмы приспособительных реакций (эритропоэз, ангиогенез, транспортеры глюкозы и т.д.).

В настоящее время ведется активная работа по определению оптимального режима гипоксического прекондиционирования. В целях сокращения сроков реабилитации и скорейшего формирования стойкого структурного следа от проведения тренировок опробована трехдневная экспресс-методика прекондиционирования. Данные, полученные профессором Е.А. Рыбниковой на лабораторных животных, подтверждают, что даже такой короткий курс гипоксического воздействия запускает каскад приспособительных реакций [9]. Нагрузка, получаемая летчиком во время тренировки, достаточна по силе и обеспечивает формирование структурного следа.

В качестве показателя гипоксической нагрузки выступает уровень сатурации крови. Было решено ориентироваться на показатель сатурации при средней степени гипоксии (от 80 до 90%). Поэтому при проведении гипоксического прекондиционирования летчикам выставляют целевые показатели сатурации крови 85% и проводят интервальную гипоксическую тренировку, состоящую из четырех циклов (в каждом по пять минут гипоксии и по три минуты гипероксии).

В настоящее время на кафедре авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии ведется работа по оценке эффективности этого метода. Проведены трехдневные тренировки с участием 13 добровольцев мужского пола в возрасте 25 ± 5 лет, не имеющих хронических заболеваний. Для создания нормобарической интервальной гипоксии использовали гипоксикатор Нуро-оxygen-1 фирмы Oxyterra (Россия).

Во время тренировки регистрировали сатурацию крови кислородом (SpO_2) и пульс (частота сердечных сокращений, ЧСС), и в зависимости от этих показателей изменяли режим подачи гипоксической смеси (режим «биофидбэк»). Уже первые результаты показали эффективность тренировки. По результатам психологических тестов у испытуемых отмечается снижение уровня тревожности, улучшение показателей самочувствия, активности, настроения, а также повышение психического и физического компонентов жизни. С учетом положительного влияния гипоксического прекондиционирования на психологическое здоровье данный метод можно считать перспективным в целях психофизиологического сопровождения военнослужащих при проведении МПР.

Доказано повышение степени устойчивости к высотным факторам полета после тренировки. Улучшение в разной степени наблюдается у 100% испытуемых, что подтверждается результатами проведения гипоксической пробы до курса гипоксического прекондиционирования и после. Пробу проводили по следующему сценарию: задавали целевой уровень сатурации крови 85% и давали летчику ГТС с 13%-ным содержанием кислорода. Если сатурация крови не падала до целевого уровня 85%, то процент кислорода снижался в следующем трехминутном цикле до 12.5%, и так по 0.5% происходит снижение, пока пациент не ответит на гипоксическую нагрузку падением сатурации крови. У нетренированных летчиков целевой уровень сатурации крови был достигнут с помощью использования ГТС с 12.8% кислорода (в среднем), а после трехдневной тренировки только ГТС с 11.5% кислорода позволяет достичь этих значений. При проведении

функциональной пробы Штанге также отмечалось повышение устойчивости к гипоксии.

Первые результаты свидетельствуют и о повышении переносимости статической мышечной нагрузки испытуемыми. Испытуемым предлагалось до курса тренировок и после выполнить статэргометрическую пробу в полном объеме на стенд-тренажере «Статэргометр-ЭУ». По итогам пробы у 8% испытуемых переносимость нагрузки увеличилась с оценки «удовлетворительно» до оценки «хорошо», у 16% – с оценки «хорошо» до оценки «отлично», что свидетельствует о положительном влиянии тренировки на переносимость динамических факторов полета.

При более длительном сроке нахождения на МПР возможно проведение 10-дневного курса гипобарической гипоксической тренировки с использованием барокомплекса с барокамерой пониженного давления «БКПД-5-1». В качестве режима гипобарической гипоксической тренировки используется стандартная методика, утвержденная министром здравоохранения РФ в 1993 г., в ходе которой осуществляется ступенчатый «подъем» с 1500 до 3500 м и пребывание на заданной высоте в течение 30 мин:

- 1-й сеанс – 1500 м;
- 2-й сеанс – 2000 м;
- 3-й сеанс – 2500 м;
- 4-й сеанс – 3000 м;
- 5–10-й сеансы – 3500 м.

«Подъем» и «спуск» осуществляются со скоростью 7–10 и 5–7 м/с соответственно, регистрация физиологических и психофизиологических показателей пациентов – с помощью системы объективного медицинского контроля барокамеры.

Этот метод эффективен при таких функциональных состояниях специалистов авиационного персонала, как утомление и переутомление, а также при снижении физической и умственной работоспособности и неспецифической резистентности организма. Отмечается повышение физиологических резервов организма в совокупности с нормализацией психического состояния пациентов.

Гипоксическая тренировка как метод реабилитации доказала свою эффективность у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем.

Одной из причин авиационных происшествий является недооценка авиационными специалистами опасности воздействия на организм высотных факторов полета. Использование барокамеры пониженного давления позволяет в период проведения МПР ознакомить летчика с теоретическими вопросами воздействия факторов полета и показать на практике, как они воздействуют на организм человека. Для этого используют методику подъема в барокамере на 5000–6000 м. Основная цель метода – ознакомление авиационного специалиста с легкими проявлениями гипоксической гипоксии, а также с работой КДА.

Это позволяет сформировать у летчика психофизиологическую готовность к правильным действиям в случае разгерметизации кабины, основанную на знании проявлений гипоксии, методах ее устранения и уверенности в надежности высотного снаряжения.

Все психофизиологические реабилитационные методы, указанные выше, используются в Военно-медицинской академии для авиационных специалистов, нуждающихся в проведении МПР по рекомендации штатной врачебно-лётной комиссии филиала №13 ФГКУ «442 военного клинического госпиталя» МО РФ (г. Гатчина).

Современные информационные (компьютерные) технологии также используют в качестве как апробированных, так и перспективных методов МПР. В основе апробированных

методов лежит взаимодействие пациента с компьютером. К этим методам относится компьютеризованная психическая саморегуляция и компьютеризованные системы биологической обратной связи. В основе перспективных методов компьютерных технологий МПР лежит погружение человека в виртуальную реальность с использованием технических средств, позволяющих создавать некий не существующий в реальности мир, воспринимаемый человеком с помощью его органов чувств (зрение, слух, осязание, обоняние).

Заключение

Своевременное сохранение и восстановление здоровья военнослужащих является актуальной проблемой медицины и имеет высокую оборонную, социальную и экономическую значимость. Оценка адаптационных возможностей военнослужащих при несении военной службы является важнейшим условием сохранения их профессионального здоровья, работоспособности, обеспечения боеготовности для выполнения поставленных задач.

Использование психофизиологических реабилитационных методов для авиационных специалистов является обязательным для данной категории военнослужащих. Только разработка программы реабилитации с учетом индивидуальных особенностей личности человека, состояния его физического и психического здоровья, с учетом специфики его деятельности позволит сформировать действительно работающую систему МПР военнослужащих.

Литература

1. Тришкин Д.В. и др. Особенности организации и принципы проведения медико-психологической реабилитации военнослужащих специальных подразделений Минобороны России // Военно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 336. – № 6. – С. 15–19. [Trishkin D.V. et al. Features of the organization and principles of medical and psychological rehabilitation of military personnel of special units of the Russian Ministry of Defense // Military Medical Journal. – 2015. – V. 336. – No 6. – P. 15–19. In Russian].
2. Чермянин С.В. и др. Критерии эффективности медико-психологической реабилитации // Медико-психологическая реабилитация: проблемы, тенденции, перспективы: сборник материалов научно-практической конференции. Севастополь, 10–12 февраля 2019 г. – Севастополь: ООО «Колорит», 2019. – С. 82–85. [Chermyanin S.V. et al. Criteria for the effectiveness of medical and psychological rehabilitation // Medical and psychological rehabilitation: problems, trends, prospects: Collection of materials of the scientific and practical conference. Sevastopol, February 10–12, 2019. – Sevastopol: Kolorit LLC, 2019. – P. 82–85. In Russian].
3. Чермянин С.В. и др. Стандарты медико-психологической реабилитации военнослужащих летного состава авиации ВС РФ // Медико-психологическая реабилитация: проблемы, тенденции, перспективы: сборник материалов научно-практической конференции. Севастополь, 10–12 февраля 2019 г. – Севастополь: ООО «Колорит», 2019. – С. 86–88. [Chermyanin S.V. et al. Standards of medical and psychological rehabilitation of military personnel of the Russian Armed Forces aviation // Medical and psychological rehabilitation: problems, trends, prospects: Collection of materials of the scientific and practical conference. Sevastopol, February 10–12, 2019. – Sevastopol: Kolorit LLC, 2019. – P. 86–88. In Russian].
4. Мерзликин А.В. и др. Правовое регулирование санаторно-курортного лечения военнослужащих: проблемные вопросы и пути их решения // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 6. – С. 185–189. [Merzlikin A.V. et al. Legal regulation of sanatorium-resort treatment of military personnel: problematic issues and ways to solve them // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – No 6. – P. 185–189. In Russian].
5. Тришкин Д.В. и др. Организация медико-психологической реабилитации военнослужащих: современное состояние и перспективы развития // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337. – № 8. – С. 4–10. [Trishkin D.V. et al. Organization of medical and psychological rehabilitation of military personnel: current state and development prospects // Military Medical Journal. – 2016. – V. 337. – No 8. – P. 4–10. In Russian].
6. Орлан С.И. Физиотерапевтические методы лечения сопутствующих заболеваний у военнослужащих, проходящих медико-психологическую реабилитацию // Медико-психологическая реабилитация: проблемы, тенденции, перспективы: сборник материалов научно-практической конференции. Севастополь, 10–12 февраля 2019 г. – Севастополь: ООО «Колорит», 2019. – С. 64–66. [Orlan S.I. Physiotherapeutic methods of treating concomitant diseases in military personnel undergoing medical and psychological rehabilitation // Medical and psychological rehabilitation: problems, trends, prospects: Collection of materials of the scientific and practical conference. Sevastopol, February 10–12, 2019. – Sevastopol: Kolorit LLC, 2019. – P. 64–66. In Russian].
7. Дьяконов И.Ф. и др. Технологии медико-психологической реабилитации военнослужащих // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 237–244. [Dyakonov I.F. et al. Technologies for medical and psychological rehabilitation of military personnel // Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. – 2018. – V. 13. – No 1. – P. 237–244. In Russian].
8. Благинин А.А. и др. Эффективность метода гипобарической гипоксической тренировки в процессе медицинской реабилитации пациентов с ампутацией конечностей // Профессиональное здоровье военнослужащих: материалы Всеармейской научно-практической конференции (к 100-летию со дня рождения профессора И.Д. Кудрина). Санкт-Петербург, 1 июня 2023 г. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2023. – С. 58–61. [Blaginin A.A. et al. The effectiveness of the method of hypobaric hypoxic training in the process of medical rehabilitation of patients with limb amputation // Professional health of military personnel: materials of the All-Army Scientific and Practical Conference (to the 100th anniversary of the birth of Professor I.D. Kudrin). St. Petersburg, June 1, 2023. – St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 2023. – P. 58–61. In Russian].
9. Рыбникова Е.А. Нейропротективные эффекты и механизмы гипоксического преко кондиционирования: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Санкт-Петербург, 2010. – 43 с. [Rybnikova E.A. Neuroprotective effects and mechanisms of hypoxic preconditioning: MD Diss. – St. Petersburg, 2010. – 43 p. In Russian].

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.Ю. Трегубов², М.Г. Вершинина^{1*}, Н.Н. Зыбина², Н.А. Ковтун¹, С.С. Алексанин²

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

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России, Санкт-Петербург

LABORATORY BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN THE ACUTE PERIOD IN PATIENTS WITH SEVERE VASCULAR BRAIN DAMAGE

I.Yu. Tregubov², M.G. Vershinina^{1*}, N.N. Zybin², N.A. Kovtun¹, S.S. Aleksanin²

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

²Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

*E-mail: labckb@gmail.com

Аннотация

Развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), сепсиса и органной дисфункции у пациентов с сосудистым поражением головного мозга может являться одной из причин неблагоприятного исхода в остром периоде заболевания. Наличие тяжелых нарушений со стороны нейрорегуляции и сопутствующая патология затрудняют своевременную диагностику ССВР и сепсиса. В настоящем обзоре на основании анализа литературных данных за последние 20 лет проведена оценка диагностической и прогностической значимости ключевых лабораторных маркеров системного воспаления, сепсиса и органной дисфункции у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Использованы публикации англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed и российской библиографической системы «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

Ключевые слова: синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, органная дисфункция, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), прокальцитонин (ПКТ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), пресепсин (ПСР).

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and organ dysfunction in patients with cerebrovascular lesions can be one of the reasons for unfavorable outcomes in the acute period. Severe neuroregulatory disorders and concomitant pathologies impede SIRS and sepsis timely diagnostics. In the review, the authors analyze literature sources over the past 20 years and assess diagnostic and prognostic significance of key laboratory markers of systemic inflammation, sepsis and organ dysfunction in patients with acute cerebrovascular accident. English-language sources on medical and biological topics were selected in PubMed database, and Russian-language sources were taken from the bibliographic system "Russian Scientific Citation Index" (RSCI).

Keywords: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, organ dysfunction, acute cerebrovascular accident (ACVA), procalcitonin (PCT), interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), presepsin (PSEP).

Ссылка для цитирования: Трегубов И.Ю., Вершинина М.Г., Зыбина Н.Н., Ковтун Н.А., Алексанин С.С. Лабораторные биомаркеры воспаления в остром периоде у пациентов с тяжелым сосудистым поражением головного мозга. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 96–103.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в августе 2024 г., сосудистые поражения головного мозга занимают третье место среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из основных причин смертности в Российской Федерации (РФ), при этом госпитальная летальность, по данным за 2022 г., составила около 17.6% [2].

Пациенты с выраженными нарушениями сознания, имеющие первичные повреждения головного мозга в результате тяжелой черепно-мозговой травмы, ишемического и геморрагического инсульта, острой гипоксии и/или в результате нейрохирургических операций, представляют наиболее сложную для диагностики и лечения группу пациентов.

Более чем у 60% больных, находящихся в критическом состоянии, отмечаются клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции. На основании ретроспективного анализа историй болезни 221 429 случаев оказания неотложной медицинской помощи пациентам с ОНМК и инфарктом миокарда, выполненного по всей Германии в 2024 г., было определено, что частота развития сепсиса в группе больных ОНМК составила 1.6%, а 30-дневный уровень летальности достиг 32% [3].

Несмотря на развитие медицинских технологий и усилия медицинских сообществ, проблема ранней диагностики синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса не теряет своей актуальности. По данным, опубликованным в 2020 г., за 2017 г. во всем мире было зарегистрировано 48.9 млн случаев сепсиса и 11 млн случаев смерти, связанных с сепсисом, что составило почти 20% всех случаев смер-

ти в мире [4]. При этом стоит отметить, что, по данным ВОЗ, на каждую тысячу госпитализированных пациентов приходится 15 человек, у которых развивается сепсис как осложнение при получении медицинской помощи [5].

Данные по частоте сепсиса в РФ на текущий момент не представлены. По данным многоцентрового исследования РИОРИТ (распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии), проведенного в 2011 г. при участии 62 центров из 29 городов РФ, доля пациентов с инфекцией составляла 34.1% от всех госпитализированных, из которых септический шок развивался в 20.2% случаев [6]; по данным официальной статистической отчетности «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ, с 2010 по 2014 г. летальность от сепсиса в РФ снизилась с 19 до 13.9% [7].

Согласно рекомендациям Межрегиональной общественной организации «Общество врачей и медицинских сестер «Сепсис Форум» (РСФ), ключевое влияние на исход имеет максимально быстрая констатация развития сепсиса/септического шока. Сепсис, согласно современным критериям, установленным в «Сепсис-3», определяется как «угроза жизни, возникающая в результате дисрегуляции организма в ответ на инфекцию». В этой концепции особое внимание уделяется как наличию инфекции, так и органной дисфункции.

Таким образом, максимально ранняя постановка диагноза «сепсис» и своевременное начало терапии являются ключевыми моментами для выздоровления пациента. Лабораторная диагностика сепсиса в основном направлена на оценку развития воспаления, степени дисфункции жизненно важных органов, а также выявления возбудителей инфекции. Однако во всем мире продолжается поиск «идеального» лабораторного маркера сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). В ходе многочисленных исследований были определены потенциальные биомаркеры развития септических состояний [8]. В обзорной публикации в 2020 г. авторами идентифицировано 258 биомаркеров, которые могут быть использованы с целью ранней диагностики, прогноза и оценки эффективности мер по контролю как очага инфекции, так и проводимой интенсивной терапии сепсиса. Однако, как отмечают сами авторы обзора, роль большинства указанных показателей в оценке эффективности терапии пациентов с сепсисом не была четко определена, и только несколько перспективных биомаркеров были валидированы в крупных клинических исследованиях [9].

На сегодняшний день в повседневной клинической практике применяется не более 10 лабораторных маркеров. Это связано в первую очередь с относительно низкой специфичностью и чувствительностью большинства биомаркеров, поскольку их концентрации повышаются не только при развитии септического процесса, но и при развитии любого острого асептического воспаления: после травмы и/или обширных хирургических вмешательств, даже у больных, не имевших септических осложнений в более поздние сроки.

Для пациентов с инсультом в критическом состоянии наряду с выраженными неврологическими нарушениями характерно развитие дыхательной недостаточности, стойкого нестабильного артериального давления или тяжелой дисфункции других жизненно важных органов, таких как почечная недостаточность или сердечная дисфункция [10]. Первичное церебральное повреждение и вторичные изме-

нения в системах органов сопровождаются формированием генерализованного воспалительного ответа, который сам по себе может выступать как фактор органной дисфункции.

При инсульте вследствие повреждения структур головного мозга у больных нарушаются функции и других жизненно важных органов. Помимо неврологических нарушений, у пациентов с инсультом также наблюдается широкий спектр не неврологических осложнений, таких как желудочно-кишечные нарушения, иммуносупрессия и бактериальные инфекции на всех периодах восстановления. Изменяется состав кишечной микрофлоры. Чрезмерно активированные иммунные клетки после инсульта являются основными факторами, поддерживающими кишечное воспаление, и могут вызывать повреждение однослойных эпителиальных клеточных барьеров. Нарушение проницаемости интестинального барьера может привести к транслокации и распространению резидентной микрофлоры в системные органы и вызвать сепсис. Эта чрезмерная системная иммунная реакция подпитывает продолжающееся воспаление в дегенерирующем мозге [11].

Инсульт может привести к центральным и системным воспалительным реакциям [12]. Воспаление играет важную роль в патофизиологическом процессе как ишемического инсульта, так и геморрагического инсульта, что может повлиять на клинические исходы [13].

Даже на фоне тяжелого ишемического инсульта (большого объема или стволовой локализации) на тяжесть клинического состояния пациента часто влияет патология со стороны других органов и систем, приводящая к формированию полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу. Наиболее частым осложнением у пациентов с тяжелым инсультом является нозокомиальная пневмония, встречающаяся в 30–50% случаев [14].

Реализация системного воспаления происходит, в частности, через выработку иммуноактивных молекул – цитокинов, хемокинов, острофазных белков и ряда других, которые можно обозначить как биологические маркеры воспаления [15]. К числу наиболее изученных маркеров, используемых для оценки состояния пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, относятся интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ).

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, высвобождаемым из широкого спектра клеток, включая иммунные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты под воздействием молекулярных паттернов ассоциированных с патогенами (PAMP) и продуктов разрушения тканей (DAMP). Он относится к числу наиболее активных цитокинов с широким спектром свойств: стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пиогенной реакции, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, повышает экспрессию тканевого фактора, фибриногена липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), сурфактантных белков (SpA и SpD), фактора VIII и фактора Виллебранда. Роль ИЛ-6 в индукции белков острой фазы представлена на рис. 1.

ИЛ-6 непосредственно участвует в возникновении и развитии атеросклероза, а также в патогенезе ОНМК, увеличивая проницаемость гематоэнцефалического барьера, и способствует последующему развитию отека мозга, ускоряя инфильтрацию иммунных клеток в поврежденные ткани и активируя адаптивные иммунные реакции.

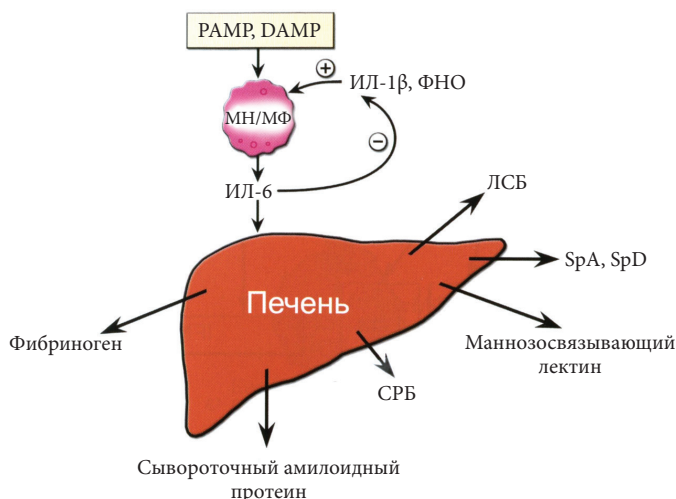


Рис. 1. Роль ИЛ-6 в индукции белков острой фазы (по [16])

У пациентов в остром периоде ишемического инсульта отмечается достоверное повышение концентраций ИЛ-6, причем, согласно ряду исследований, изменения этого показателя могут быть использованы для прогнозирования развития инфекционных осложнений и смертности в первые два года после инсульта [17].

По данным метаанализа, опубликованного в марте 2024 г., где авторы оценивали диагностическую значимость ИЛ-6 при сепсисе, отмечено, что концентрация ИЛ-6 значительно повышена в сыворотке крови пациентов с сепсисом и демонстрирует устойчивую связь с возникновением септического шока, а также со смертностью [18]. В то же время ряд авторов описывают вариабельность системного ответа

на острую фазу воспаления после ишемического инсульта между пациентами и связывают этот момент со степенью острого повреждения головного мозга [19].

В ряде исследований оценивали возможность использования других провоспалительных цитокинов, а именно: ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО), для прогноза развития инфекционных осложнений у пациентов с острым ишемическим инсультом. Авторами этих работ был выявлен дисбаланс медиаторов воспаления, что расценено как системная воспалительная реакция, а также обнаружена прямая корреляция между степенью тяжести инсульта и уровнем ИЛ-1β [20].

В ряде публикаций рассматривается изолированное повышение ИЛ-1α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с геморрагическим инсультом как маркера развития нозокомиальных пневмоний и повышенного риска летального исхода у данной когорты пациентов [21].

В экспериментальных исследованиях с использованием животных моделей было показано влияние постинсультного сепсиса на функции головного мозга, снижение выживаемости и неврологические нарушения. Ранний сепсис приводит к повышению активации глиальных клеток в структурах мозга, повышению уровня ФНО, ИЛ-1β и снижению ИЛ-10 в гиппокампе [22].

Дисбаланс цитокинов является наиболее важным компонентом развития системного воспалительного ответа. Именно от этого баланса зависит исход развития патологического процесса, как в ранний, так и в отсроченный период (рис. 2), и в конечном итоге уровень системного воспалительного ответа.

С-реактивный белок – это многофункциональный белок, относящийся к острой фазе воспаления, выполняющий

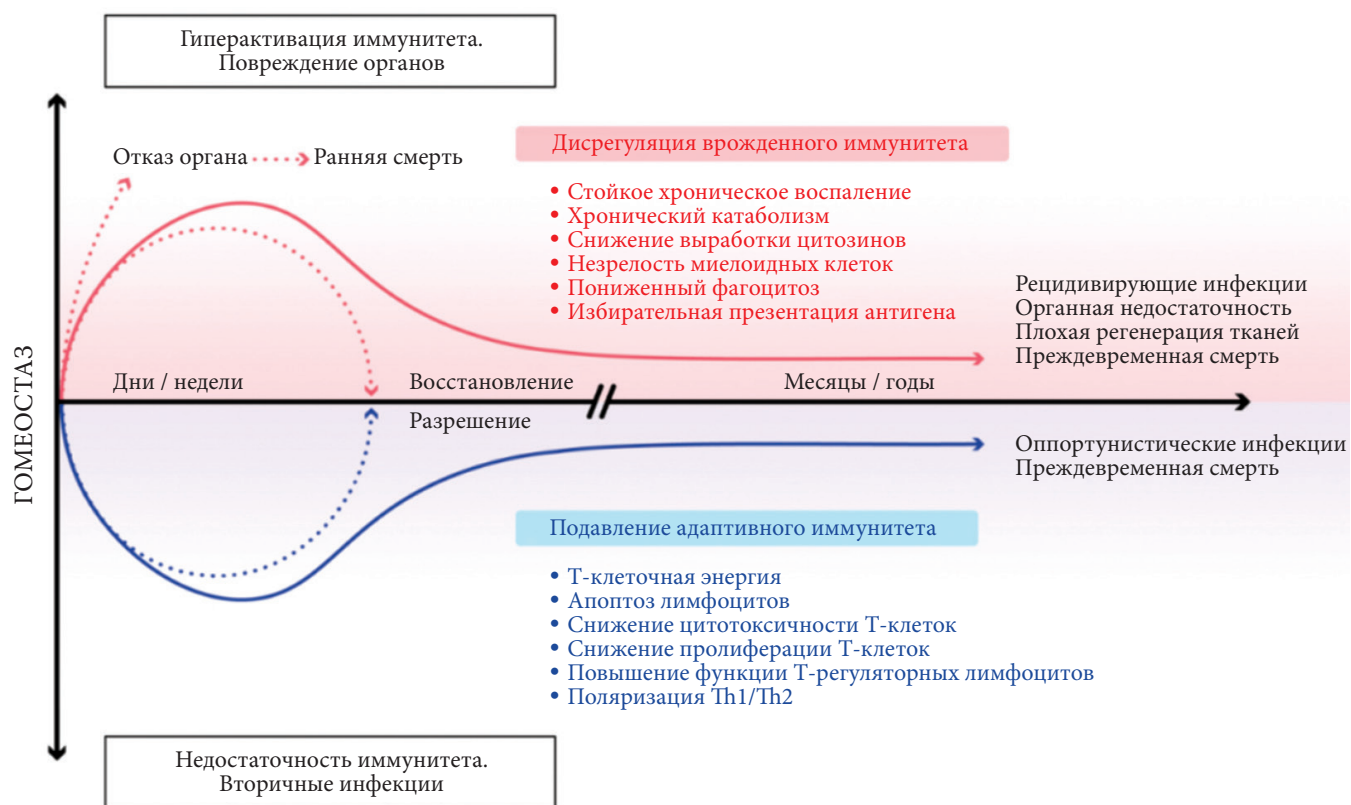


Рис. 2. Основные биологические эффекты цитокинов при патологических процессах (по [23])

важную роль при воспалении, при защите от чужеродных агентов, при некрозах и, что немаловажно, в аутоиммунных процессах.

Синтез СРБ, как и других белков острой фазы воспаления, происходит в печени, преимущественно гепатоцитами, хотя в ряде работ сообщается о внепеченочной продукции СРБ макрофагами, сосудистыми клетками, эндотелиальными клетками, адипоцитами, мононуклеарными клетками периферической крови и почками.

Смешанные функции СРБ связаны с его динамической макромолекулярной структурой, в которой он может существовать в трех изоформах. В настоящее время известно, что С-реактивный белок действует как агглютинин, опсонин и нейтрализующий белок, который очищает от мусора участки активного воспаления. При бактериальной инфекции наблюдаются самые высокие уровни СРБ (100 мг/л и выше). В случае эффективности терапии уровень СРБ снижается уже на следующий день. При вирусной инфекции СРБ повышается незначительно (меньше 20 мг/л).

Измерение базовых уровней СРБ позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. При базовых концентрациях СРБ менее 1.0 мг/л риск сосудистых осложнений минимальный, при концентрациях 1.1–1.9 мг/л – низкий, при 2.0–2.9 мг/л – умеренный, при концентрациях СРБ более 3 мг/л – высокий [24].

В настоящее время изучается значение СРБ не только как лабораторного маркера, но и как важного медиатора, модулирующего развитие воспаления. Имеются данные о способности СРБ активировать систему комплемента по классическому пути и вызывать локальную активацию комплемента в зоне ишемии.

По данным метаанализа, опубликованного в 2017 г., отмечается умеренная прогностическая ценность СРБ для идентификации и прогнозирования инфекций у пациентов, перенесших инсульт. Причем авторы отмечают целесообразность оценки уровня СРБ в определенный временной диапазон, а именно 24–28 часов после начала инсульта [25].

Особенность большинства белков острой фазы, в т.ч. и СРБ, – неспецифичность и высокая корреляция концентрации в крови с тяжестью заболевания и его стадией, что делает их удобными маркерами воспаления. В то же время дифференциальная диагностическая значимость этих лабораторных тестов в силу их неспецифичности ограничена.

Прокальцитонин, согласно отечественным исследованиям, проведенным в 2019 г., является достоверным маркером развития сепсиса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [26].

При обследовании 173 пациентов с пневмонией, связанной с инсультом, была выявлена значимость ПКТ как независимого предиктора трехмесячного неблагоприятного исхода и смертности [27]. При этом диагностическая и прогностическая точность ПКТ была выше, чем у СРБ.

По данным W.-J. Deng и соавт. [28], прокальцитонин является независимым предиктором краткосрочного функционального исхода после ишемического инсульта даже после коррекции других возможных факторов. В исследование вошли результаты наблюдений за 378 пациентами с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение суток после появления симптомов. Было отмечено,

что уже в первые сутки после острого нарушения мозгового кровообращения концентрация ПКТ в сыворотке коррелировала с дальнейшим исходом: при неблагоприятном отмечались значительно более высокие значения этого показателя (mean, Q1–Q3: 2.40 нг/мл, 1.10–3.69 в сравнении с 0.42 нг/мл, 0.10–1.05 соответственно, $p < 0.001$).

В исследовании L. Ulm [29] было показано, что использование теста на ПКТ не целесообразно для оценки эффективности антибиотикотерапии постинсультной пневмонии. Однако авторы вследствие более пристального анализа полученных данных рассматривают прокальцитонин как полезный лабораторный маркер для диагностики пневмонии у пациентов с инсультом. Предполагается, что испытания других биомаркеров для прогнозирования пневмонии в острой фазе инсульта помогут обеспечить рациональную основу для противомикробного иммуномодулирующего лечения под контролем данных лабораторных показателей.

По данным исследования H.L. Wang и соавт., динамическое определение концентрации ПКТ в сыворотке крови может дать точную оценку тяжести бактериальной инфекции у пациентов с острым инсультом и способствовать рациональному применению антимикробных препаратов [30].

Целью исследования L. Yan и соавт. была оценка использования ПКТ для прогноза 30-дневной летальности при остром ишемическом инсульте у 748 пациентов. Показано, что общая кумулятивная 30-дневная смертность была значительно выше у лиц с сывороточной концентрацией ПКТ выше 5 нг/мл по сравнению с теми, у кого уровень ПКТ был меньше 1.5 нг/мл. Таким образом, выявлено, что при инсульте этот маркер является сильным предиктором 30-дневной общей смертности [31].

Прокальцитонин может оцениваться не только в качестве лабораторного маркера инфекционных осложнений после инсульта, но и как фактор риска ишемического инсульта, что было показано в исследовании случай-контроль, которое было проведено M. Katan и соавт. среди изначально не имевших инсульта участников [32]. Случаи были определены как первый ишемический инсульт ($n = 172$). Контрольная группа была выбрана случайным образом среди тех, у кого не развилось событие ($n = 344$). Более высокие значения концентрации прокальцитонина как маркера инфекции и проадреномедуллина как маркера гемодинамического стресса были независимо связаны с риском ишемического инсульта.

Актуальность поиска наиболее значимых прогностических маркеров развития инсульт-ассоциированной инфекции обусловлена необходимостью выявления пациентов с высоким риском бактериальных осложнений и смертности. При этом использование комбинации маркеров существенно повышает эффективность ранней диагностики инфекционного процесса. Панель биомаркеров, включающая уровень лейкоцитов (WBC), СРБ, ПКТ и копептина (СТ-proAVP), была изучена для 5-дневного прогноза инфекционных осложнений в этой группе больных в исследовании F. Fluri и соавт. Авторы показали, что комбинация лабораторных показателей с использованием концентраций WBC, СРБ, ПКТ и СТ-proAVP обладает большей прогностической ценностью, чем каждый маркер по отдельности [33].

Копептин (СТ-proAVP) – С-концевая часть прогормона вазопрессина. На сегодняшний день имеются данные, указывающие и на противовоспалительное действие ан-

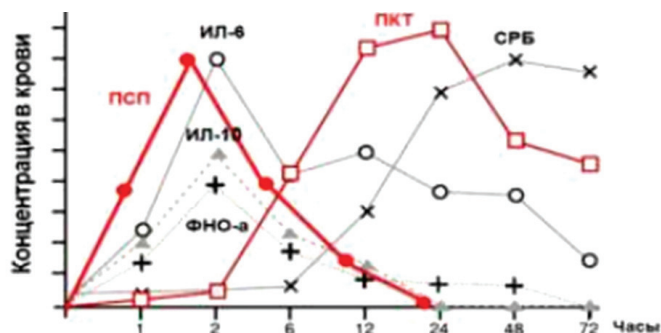


Рис. 3. Кинетика концентраций основных биомаркеров сепсиса (по [44, 45])

тидиуретического гормона, заключающееся в блокировании основных механизмов инициации воспаления путем ингибирования экспрессии CD14 на мембране моноцитов, что приводит к снижению связывания ими эндотоксина и последующей активации ФНО-α [34].

По мнению С. Joouyoung и соавт., опубликовавших статью в 2022 г., соотношение ПКТ и СРБ может представлять интерес в прогнозе неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом [35]. Исследователи проанализировали результаты соотношения данных лабораторных показателей у 333 пациентов и отметили, что более высокое отношение ПКТ и СРБ белка (≥ 2.2) было связано с более высокой смертностью пациентов с ишемическим инсультом. При этом авторы не рассматривают ПКТ и СРБ в качестве маркеров бактериальной инфекции, а обращают внимание на связь биомаркера СРБ с риском атеросклеротических и/или атероземболических заболеваний [36], а лабораторного маркера ПКТ – с воспалительными процессами [37]. В качестве ограничений своего исследования авторы признают отсутствие анализа в зависимости от тяжести и подтипа инсульта и определение изученных лабораторных показателей только однократно в первые сутки после инсульта, хотя данные некоторых публикаций свидетельствуют о большей предсказательной силе результатов, полученных в динамике [38].

В работе, опубликованной в 2023 г. В.И. Ершовым с соавт., показана прогностическая значимость маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ) в оценке исхода у пациентов с ишемическим инсультом. Отмечается ассоциация повышенной концентрации воспалительных маркеров с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом и полиорганной недостаточностью [39].

Прогнозирование исхода заболевания у пациентов с ишемическим инсультом остается сложной задачей. Сывороточные биомаркеры привлекают интерес исследователей в связи с возможностью получения дополнительной информации к известным прогностическим факторам. Результаты поиска информативных показателей представлены в метаанализе, опубликованном в 2021 г. F.A. Montellano и соавт. [40]. В исследование была включена 291 статья по исследованию прогностической эффективности лабораторных маркеров сыворотки крови, измеренных не позднее семи дней после ишемического инсульта, для оценки функционального исхода заболевания или вероятности смерти по крайней мере через семь дней после инсульта. Оценивали 257 различных биомаркеров. Связь с плохим исходом была показана для ПКТ, натрийуре-

тического пептида (NT-proBNP), кортизола и копептина.

Однако стоит отметить, что все вышеперечисленные воспалительные маркеры не позволяют сократить временной лаг диагностики развития сепсиса у пациентов с ОНМК. Это связано с тем, что в структурах головного мозга находятся основные центры автономной нервной системы, которые в первую очередь повреждаются при развитии различных патологических состояний этого анатомического региона [41].

Проблема сепсиса у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в первую очередь связана с развитием инфекционных осложнений. Основными инфекционными осложнениями, которые могут привести к септическому состоянию у пациентов этой группы, являются пневмония и инфекции мочевыводящих путей. В настоящее время эпидемиология септического процесса в этой когорте больных, факторы риска и параметры исхода у пациентов с тяжелым инсультом и сепсисом недостаточно изучены [42].

Вместе с тем причины развития пневмонии у пациентов с инсультом не могут быть объяснены только аспирацией или нарушением легочной вентиляции с присоединением микробных агентов. На сегодняшний день важная роль в развитии пневмонии отводится нарушениям иммунитета (непосредственно связанным с поражением вещества головного мозга), системной и локальной воспалительной реакцией организма на возникновение очага некроза (в т.ч. нейровоспаление) [43]. Иммуносупрессия, вызванная инсультом, повышает восприимчивость пациентов, перенесших инсульт, к инфекции, сопровождается снижением легочного клиренса и нарушением оттока секрета, вызванного изменением эндотелия трахеи после инсульта, что в конечном итоге приводит к возникновению постинсультной пневмонии.

Профилактика и ранняя диагностика или прогнозирование пневмонии у пациентов с ОНМК являются важной клинической задачей. Однако современные лабораторные методы не обладают достаточными специфичностью и чувствительностью для ее выполнения. Поиск и изучение ранних биомаркеров для диагностики пневмонии, ассоциированной с инсультом, по-прежнему имеют большое значение.

Одним из таких маркеров, который представляет интерес для научного сообщества врачей, может являться пресепсин (ПСП). Использование в клинической практике маркера, который является относительно новым биомаркером сепсиса и системного воспаления, все еще находится на стадии изучения. Однако исследования показывают, что ПСП может быть более точным и ранним индикатором развития сепсиса (рис. 3) по сравнению с другими традиционными маркерами.

В то же время ПСП является лабораторным маркером инфекционного процесса, а его использование для диагностики сепсиса у пациентов с ОНМК нам представляется перспективным по сравнению с другими биомаркерами системного воспаления, такими как ИЛ-6, ПКТ, СРБ.

В механизме синтеза ПСП (рис. 4) участвуют различные молекулярные «игроки». CD14 (кластер дифференцировки 14), обнаруженный в двух формах – мембраносвязанной (mCD14) и растворимой (sCD14), – взаимодействует с комплексом, в результате чего образуются липополисахарид (LPS) и липопроtein-связывающий белок (LBP). Этот комплекс, наряду с толл-подобным рецептором 4 (TLR4) и бел-

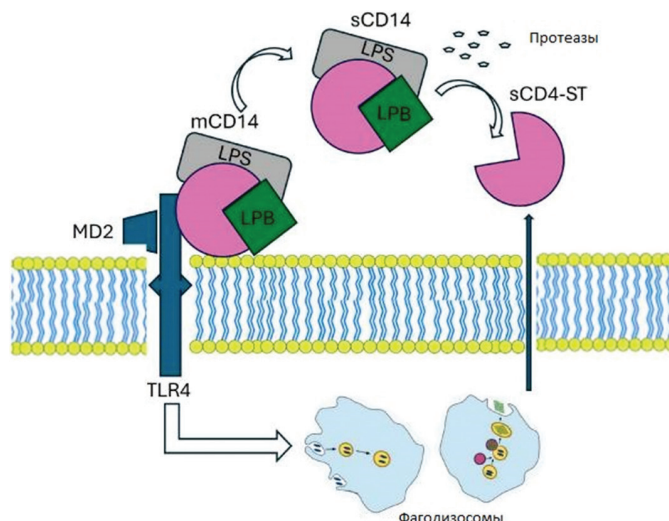


Рис. 4. Механизм выработки пресепсина по [46]

ком MD2 (лимфоцитарный антиген 96), интернализуется в фаголизосому. В этом компартменте ферментативный процесс, осуществляемый катепсином D (Cathepsin D), приводит к расщеплению CD14, что влечет за собой высвобождение небольшого растворимого пептидного фрагмента, известного как растворимый подтип CD14 (sCD14-ST) или ПСП. Этот фрагмент ПСП впоследствии высвобождается в кровоток посредством протеолиза и экзоцитоза [46].

По данным метаанализов, пресепсин обладает хорошей общей диагностической ценностью при сепсисе с суммарной чувствительностью для диагностики сепсиса 0.805 (0.759–0.844), частотой ложноположительных результатов 0.174 (0.124–0.239) и суммарной площадью под кривой, равной 0.875. Его диагностическая ценность сохранялась в отделениях интенсивной терапии независимо от критериев, используемых для определения сепсиса (сепсис 1 и сепсис 3) [47].

Прогностическое значение ПСП подтверждено при стратификации риска краткосрочной смертности у пациентов с пневмонией [48]. К. Klouche и соавт. показали, что более чем у 100 пациентов, обследованных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, лабораторные маркеры ПСП и ПКТ были значительно выше при сепсисе, чем у пациентов без сепсиса. Более того, у половины пациентов способность ПКТ диагностировать пневмонию была значительно выше, чем у ПСП.

Стоит отметить, что в основном все маркеры системного воспаления и сепсиса стандартизованы и измеряются в периферической крови, однако генерализация цитокинов из очага воспаления в системный кровоток является одним из лимитирующих факторов, определяющих локальный по отношению к очагу воспаления, или системный уровень воспаления. Но границы перехода данных процессов плохо различимы, поэтому, как правило, определение лабораторных показателей системного воспаления несет не диагностическую, а прогностическую нагрузку.

Внимание исследователей многих стран привлекают методы, позволяющие изучить характер функциональных изменений в легких при различной патологии. С точки зрения ученых, бронхоальвеолярный лаваж является доступным и перспективным биологическим материалом для дальнейших исследований, с помощью которого можно получить информацию о клетках дыхательных путей и их секретах,

вовлеченных в иммунопатогенез и развитие воспалительных изменений при многих респираторных заболеваниях, в том числе и при постинсультных пневмониях [49]. Ряд исследователей рассматривают бронхоальвеолярный лаваж как перспективный биологический материал для поиска новых лабораторных маркеров раннего развития пневмонии в отделениях интенсивной терапии [50].

В одной из экспериментальных работ, опубликованной в 2024 г. Р. Formenti и соавт., посвященной определению механизмов синтеза ПСП, показано, что данный биомаркер продуцируется моноцитами, фагоцитирующими нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [46]. На наш взгляд, вызывает наибольший интерес описание продукции ПСП макрофагами M1 в легких, печени, почках в мышечной модели сепсиса. Авторы этой работы предположили, что мониторинг уровня ПСП может быть использован для оценки NETs индуцированного повреждения легких, печени и почек у пациентов в септическом состоянии [51].

Заключение

На текущий момент основные лабораторные маркеры, применяемые в клинической практике для диагностики системной воспалительной реакции и сепсиса, не учитывают особенности развития воспалительного процесса у пациентов с ОНМК.

Раннее развитие системной воспалительной реакции, связанное с наличием обширных очагов некроза, у пациентов с ОНМК приводит к увеличению концентрации в крови лабораторных маркеров, традиционно используемых для диагностики инфекционных осложнений и сепсиса, что затрудняет своевременную диагностику бактериальных инфекций в этой когорте пациентов. Это определяет актуальность поиска новых, перспективных биомаркеров; одним из наиболее перспективных, на наш взгляд, может являться пресепсин.

Увеличение количества инсультов, их тяжесть, наличие сопутствующих заболеваний требуют максимально ранней диагностики сепсиса у больных с ОНМК. Это позволит своевременно начать лечение пациентов и предотвратить развитие осложнений.

Литература

1. World Health Organization, 2024. URL: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
2. Игнатьева В.И. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123. – № 8 (2). – С. 5–15. [Ignatyeva V.I. et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2023. – V. 123. – No 8 (2). – P. 5–15. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro20231230825.
3. Piedmont S. et al. Sepsis incidence, suspicion, prediction and mortality in emergency medical services: a cohort study related to the current international sepsis guideline // J. Infect. – 2024. – V. 52 – No 4. – P. 1325–1335. DOI: 10.1007/s15010-024-02181-5.
4. Rudd K.E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // Journal Lancet. – 2020. – V. 395. – No 10219. – P. 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

5. World Health Organization, 2024. URL: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sepsis.
6. Руднов В.А. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13. – № 4. – С. 294–303. [Rudnov V.A. et al. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – V. 13. – No 4. – P. 294–303. In Russian].
7. Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за 2015 г. Форма № 14 «Приказ Росстата об утверждении формы от 27.11.2015 № 591». [Information on the activities of medical organization departments providing medical care in inpatient settings for 2015. Form No 14 "Order of Rosstat on approval of the form dated 11/27/2015 No 591". In Russian].
8. Вершинина М.Г. и др. Прогностическое значение лабораторных маркеров сепсиса у пациентов в критическом состоянии // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 29–35. [Vershinina M.G. et al. Prognostic value of laboratory markers of sepsis in patients in critical condition // *Journal Laboratory Service*. – 2019. – V. 8. – No 4. – P. 29–35. In Russian]. DOI: 10.17116/labs2019804129.
9. Pierrakos C. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal // *Journal Crit. Care*. – 2020. – V. 24 – No 1. – P. 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
10. Kirkman M.A. et al. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview // *Journal Intensive Care Med*. – 2014. – V. 40. – No 5. – P. 640–653. DOI: 10.1007/s00134-014-3266-z.
11. Tuz A.A. et al. Ischemic stroke and concomitant gastrointestinal complications – a fatal combination for patient recovery // *Journal Frontiers in Immunology*. – 2022. – V. 10. – No 13. – P. 1037330. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1037330.
12. Пирадов М.А. и др. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 23. – С. 1645–1648. [Piradov M.A. et al. Extracerebral pathology and multiple organ failure syndrome in severe forms of stroke // *Russian Medical Journal*. – 2006. – No 23. – P. 1645–1648. In Russian].
13. Xie L. Mechanisms of inflammation after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk // *Journal Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2024. – V. 12. – No 17. – P. 1400808. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1400808.
14. Ohashi S.N. et al. Role of inflammatory processes in hemorrhagic stroke // *Journal Stroke*. – 2023. – V. 54. – No 2. – P. 605–619. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.037155.
15. Серебренникова С.Н. и др. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Байкальский медицинский журнал. – 2008. – Т. 81. – № 6. – С. 5–8. [Serebrennikova S.N. et al. The role of cytokines in the inflammatory process (part 1) // *Baikal Medical Journal*. – 2008. – V. 81. – No 6. – P. 5–8. In Russian]. DOI: 10.57256/2949-0715-2008-6.
16. Хаитов Р.М. и др. Атлас. Иммунология. 2-е изд. – 2020. – С. 97. [Khaitov R.M. et al. *Immunology. Atlas*. – 2020. – P. 97 In Russian].
17. Kwan J. et al. IL-6 is a predictive biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke // *Journal Experimental Gerontology*. – 2013. – V. 48. – No 9. – P. 960–965. DOI: 10.1016/j.exger.2013.07.003.
18. Palalioglu B. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Pentraxin 3, Interleukin-6, CRP, and Procalcitonin Levels in Patients with Sepsis and Septic Shock // *Niger Journal Clin. Pract.* – 2024. – V. 27. – No 3. P. 317–324. DOI: 10.4103/njcp.njcp_615_23.
19. Craig J. Variability of the systemic acute phase response after ischemic stroke // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2006. – V. 251. – P. 77–81. DOI: 10.1016/j.jns.2006.09.011.
20. Joaquim L.S. et al. Sepsis compromises post-ischemic stroke neurological recovery and is associated with sex differences // *Journal Life Sciences*. – 2024. – V. 349. – 122721. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122721.
21. Погорельцева О.А. и др. Прогностическое значение инсульт-индуцированных нозокомиальных пневмоний и интерлейкина-1а у больных с геморрагическим инсультом // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 9–13. [Pogoreltseva O.A. et al. Prognostic importance of stroke-induced nosocomial pneumonia and interleukin-1a in the patients with cerebral hemorrhage // *Verkhnevolzhskiy Medical Journal*. – 2014. – V. 12. – No 1. – P. 9–13. In Russian].
22. Sekino N. et al. Sepsis-associated brain injury: underlying mechanisms and potential therapeutic strategies for acute and long-term cognitive impairments // *Journal Neuroinflammation*. – 2022. – V. 19. – No 1. – P. 101. DOI: 10.1186/s12974-022-02464-4.
23. Козлов В.А. и др. Клиническая иммунология // Практическое пособие для инфекционистов. – 2021. – С. 46. [Kozlov V.A. et al. *Clinical immunology // Practical Manual for Infectious Disease Specialists*. – 2021. – P. 46. In Russian].
24. Halcox J.P. et al. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk: EURIKA study // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2014. – V. 25. DOI: [org/10.1186/1471-2261-14-25](https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-25).
25. Bustamante A. et al. C-reactive protein in the detection of post-stroke infections: systematic review and individual participant data analysis // *Journal of Neurochemistry*. – 2017. – V. 141. – No 2. – P. 305–314. DOI: 10.1111/jnc.13973.
26. Невзорова М.С. и др. Прокальцитонин – маркер сепсиса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 2. – С. 53–56. [Nevzorova M.S. et al. Procalcitonin – marker of sepsis-for example, patients with acute violation of cerebral circulation // *Medical sciences*. – 2019. – No 2. – P. 53–56. In Russian].
27. Shi G. et al. Procalcitonin related to stroke-associated pneumonia and clinical outcomes of acute ischemic stroke after IV rt-PA treatment // *Journal Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2022. – V. 42. – No 5. – P. 1419–1427. DOI: 10.1007/s10571-020-01031-w.

28. Deng W.J. et al. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients // *Journal Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2015. – V. 35. – No 3. – P. 355–361. DOI: 10.1007/s10571-014-0131-0.
29. Ulm L. et al. The Randomized controlled STRAWINSKI trial: procalcitonin-guided antibiotic therapy after stroke // *Journal Frontiers in Neurology*. – 2017. – V. 8. – P. 153. DOI: 10.3389/fneur.2017.00153.
30. Wang H.L. et al. The value of serum procalcitonin in the anti-infection therapy of acute stroke patients // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2021. – V. 37. – No 4. – P. 1155–1160. DOI: 10.12669/pjms.37.4.3932.
31. Yan L. et al. Procalcitonin as a prognostic marker of patients with acute ischemic stroke // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – V. 34. – No 7. – P. e23301. DOI: 10.1002/jcla.23301.
32. Katan M. et al. Procalcitonin and Midregional Proatrial Natriuretic Peptide as Markers of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study // *Journal Stroke*. – 2016. – V. 47. – No 7 / – P. 1714–1719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011392.
33. Fluri F. et al. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke // *Journal PLoS One*. – 2012. – V. 7. – No 10. – P. e48309. DOI: 10.1371/journal.pone.0048309.
34. Алиева А.М. и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. – 2020. – Т. 98. – № 3. – С. 203–209. [Aliyeva A.M. et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases // *Clinical Medicine*. – 2020. – V. 98. – No 3. – P. 203–209. In Russian]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209.
35. Cho J. et al. Procalcitonin to C-reactive protein ratio is associated with short-term mortality in ischemic stroke patients: preliminary report // *Journal Archives of Medical Science*. – 2020. – V. 18. – No 2. – P. 344–352. DOI: 10.5114/aoms.2020.100207.
36. Eikelboom J.W. et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2003. – V. 12. – No 2. – P. 74–81. DOI: 10.1053/jscd.2003.16.
37. Caglar F.N.T. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale // *Journal Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. – 2020. – V. 5. – No 1. – P. 112–117. DOI: 10.5114/amsad.2020.95946.
38. Zhydkov A. et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia // *Journal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2015. – V. 53. – No 4. – P. 559–66. DOI: 10.1515/cclm-2014-0456.
39. Ершов В.И. и др. Предикторное значение маркеров системного воспаления у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом и полиорганной недостаточностью // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2023. – № 1. – С. 33–44. [Ershov V.I. et al. Predictive value of systemic inflammatory markers in patients with severe ischemic stroke and multiple organ failure // *Transbaikalian Medical Bulletin*. – 2023. – No 1. – P. 33–44. In Russian]. DOI: 10.52485/19986173_2023_1_33.
40. Montellano F.A. et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review // *Journal Stroke*. – 2021. – V. 52. – No 2. – P. 543–551. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029232.
41. Кирячков Ю.Ю. и др. Дисфункция автономной нервной системы в патогенезе септических критических состояний (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 106–117. [Kiryachkov Y.Y. et al. Dysfunction of the Autonomic Nervous System and its Role in the Pathogenesis of Septic Critical Illness (Review) // *Sovrem Tekhnologii Med*. – 2020. – V. 12. – No 4. – P.106–116. Russian]. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.12.
42. Berger B. et al. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit // *Journal Crit. Care*. – 2014. – V. 29. – No 2. – P. 241–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.11.001.
43. Worthmann H. et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection // *Journal Neuroinflammation*. – 2015. – V. 12. – P. 13. DOI: 10.1186/s12974-014-0231-2.
44. Nakamura M. et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model // *J. Crit. Care*. – 2008. – V. 12. – No 2. – P. 194. DOI: 10.1186/cc6415.
45. Meisner M. Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation // *Journal Lab. Med*. – 1999. – V. 23. – P. 263–272.
46. Formenti P. et al. Presepsin in critical illness: current knowledge and future perspectives // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – V. 14. – No 12. – P. 1311. DOI: 10.3390/diagnostics14121311.
47. Themistoklis P. et al. Presepsin in the diagnosis of sepsis // *Journal Clinica Chimica Acta*. – 2023. – V. 550. – P. 117588. DOI:10.1016/j.cca.2023.117588.
48. Klouche K. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients // *Journal Ann. Intensive Care*. – 2016. – V. 6. – No 1. – P. 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.
49. Котович И.Л. и др. Диагностическое значение исследования клеток, цитокинов и компонентов сурфактанта легких в бронхоальвеолярной лаважной жидкости // *Медицинские новости*. – 2000. – № 9. – С. 18–21. [Kotovitch I.L. et al. Diagnostic value of the study of cells, cytokines and components of lung surfactant in bronchoalveolar lavage fluid // *Journal Medical News*. – 2000. – No 9. – P. 18–21. In Russian].
50. Mauri T. et al. Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a threshold-finding prospective observational study // *Journal Crit. Care*. – 2014. – V. 18. – No 5. – P. 562. DOI: 10.1186/s13054-014-0562-5.
51. Kondo A. et al. Identification of organs of origin of macrophages that produce presepsin via neutrophil extracellular trap phagocytosis // *Journal Scientific reports*. – 2024. – V. 14. – No 1. – P. 16386. DOI: 10.1038/s41598-024-66916-y.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОСИФИЛИСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.Н. Емельянов^{1,2*}, А.А. Кузин¹, В.В. Маркелов¹, А.А. Глушков¹

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

² ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург

THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEUROSYPHILIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

V.N. Emelyanov^{1,2*}, A.A. Kuzin¹, V.V. Markelov¹, A.A. Glushkov¹

¹ Kirov Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia

² St-Petersburg Medical and Social Institute, St-Petersburg, Russia

*E-mail: v.emelyanov@list.ru

Аннотация

Вопросы эпидемиологической характеристики различных форм и осложнений сифилиса в Российской Федерации являются актуальными и важными объектами исследования медицинской науки ввиду крайне широкого разнообразия его клинических проявлений, из-за чего реальная картина заболеваемости различными формами сифилиса может остаться неточной и описываться как случаи заболеваний совершенно других профилей. Одним из ярких примеров подобного «маскирования» сифилиса является нейросифилис – заболевание, поражающее нервную систему, диагностика которого часто вызывает трудности из-за многообразия клинических проявлений и неспецифичности симптомов. Целью исследования было охарактеризовать эпидемиологическую обстановку заболеваемости нейросифилисом на территории Российской Федерации. В ходе исследования было выявлено, что в период с 1990 по 1996 г. в России отмечен резкий рост заболеваемости сифилисом, достигнув максимального значения в 233.8 случаев на 100 тыс. населения. Данное явление связывают с ухудшением социально-экономической обстановки и, как следствие, значительным снижением уровня жизни в стране. В течение 2000-х годов и с 2010 по 2020 г. отмечалось постепенное снижение распространенности сифилиса до 10 случаев на 100 тыс. населения, что связывалось с рядом мероприятий по улучшению доступа к медицинским услугам и проведению просветительской работы в области полового воспитания. Однако при анализе заболеваемости нейросифилисом был отмечен рост случаев заболевания с 2.5 в 2010 г. до 4.7 на 100 тыс. населения. В то же время доля нейросифилиса в общей структуре заболеваемости сифилисом также демонстрирует рост с 1% в 2009 г. до 6% в 2019 г.

Ключевые слова: заболеваемость, нейросифилис, распространенность, сифилис, эпидемиология.

Abstract

Issues of the epidemiological characteristics of various forms and complications of syphilis in the Russian Federation are relevant and important objects for researches in medical science due to the extremely wide variety of its clinical manifestations, and because the real picture of syphilis, having various forms, may remain inaccurate and can be described as cases of completely different profiles. One of the striking examples of such "masking" of syphilis is neurosyphilis – a disease affecting the nervous system, the diagnosis of which often causes difficulties due to the variety of clinical manifestations and non-specificity of symptoms. **Purpose.** To characterize the epidemiological picture of neurosyphilis in the territory of the Russian Federation. The present trial has revealed that in 1990–1996 there was a sharp increase in the incidence of syphilis in Russia, reaching the maximum of 233.8 cases per 100 thousand people. This phenomenon was associated with deterioration of the socio-economic situation in the country and, as a result, a significant decrease in the standard of living. During the 2000s and in 2010–2020, one could see a gradual decrease in the syphilis prevalence up to 10 cases per 100 thousand population, which was caused by a number of measures to improve access to health services and better awareness of sexual risks. However, when analyzing the neurosyphilis incidence, in 2010 one could see its increase up to 2.5–4.7 cases per 100 thousand population. In general, the share of neurosyphilis in the overall structure of syphilis incidence also shows an increase from 1% in 2009 to 6% in 2019.

Keywords: morbidity, neurosyphilis, prevalence, syphilis, epidemiology.

Ссылка для цитирования: Емельянов В.Н., Кузин А.А., Маркелов В.В., Глушков А.А. Эпидемиологическая характеристика нейросифилиса в Российской Федерации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 104–107.

Введение

В настоящее время сифилис по-прежнему является грозным инфекционным заболеванием. Несмотря на постепенное снижение заболеваемости сифилисом в Российской Федерации за последние 10 лет, поздние формы сифилиса и его последствия остаются актуальным объектом санитарно-эпидемиологического контроля (рис. 1).

В конце 1990-х годов заболеваемость этой инфекцией составляла 232.8 случая на 100 тыс. населения, в 2008 г. – 60.1 случая, а в 2018 г. – 16.7 случая, однако на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечался рост числа поздних форм заболевания: так, в 2010 г. отмечены 2.5 случая нейросифилиса на 100 тыс. населения, а в 2018 г. уже

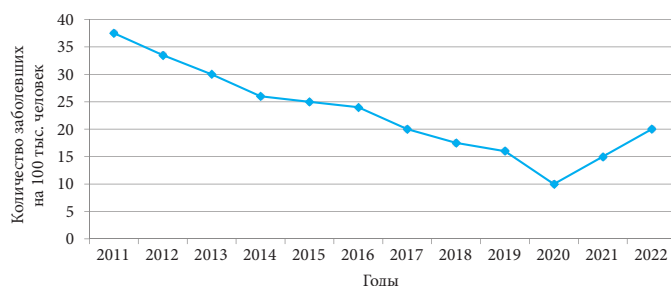


Рис. 1. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации на 100 тыс. человек в период с 2011 по 2022 г.

почти в два раза больше – 4,7 случая. Доля пациентов со специфическими поражениями нервной системы в общей структуре заболеваемости сифилисом возросла с 1,5% в 2009 г. до 6,8% в 2019 г. [1].

Сифилис – это инфекционное антропонозное заболевание, вызываемое бактерией *Treponema pallidum*, передающееся главным образом половым путем [1]. Источниками инфекции чаще всего являются больные ранними формами сифилиса с мокнущими высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Основными механизмами передачи сифилиса является контактный (пути передачи: половой, контактно-бытовой, трансфузионный) и вертикальный (трансплацентарный путь передачи). Инкубационный период сифилиса составляет от 3 до 4 недель (максимально 90 дней) [2].

Сифилис представляет собой социально значимую инфекцию, что отражено в постановлениях Правительства Российской Федерации, таких как Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)», подпрограмма ИППП №790 от 2001 г., «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» №715 от 2004 г., Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 годы)», подпрограмма ИППП №280 от 2007 г.

Социальные предпосылки к увеличению вероятности заражения сифилисом определяются низким уровнем первичной профилактики, охватывающей меры, направленные на предотвращение инфицирования бактерией *T. pallidum*, подразумевая использование средств барьерной контрацепции во время половых контактов, соблюдение гигиенических мероприятий, особенно после полового акта с потенциально инфицированным человеком, а также проведение образовательных и просветительских программ среди населения [2].

Одной из форм сифилиса, которая характеризуется поражением нервной системы, является нейросифилис [3]. Данная форма может возникнуть на любой стадии заболевания и зависит от степени инфицирования возбудителем органов и тканей нервной системы. Отмечается, что несмотря на снижение общей заболеваемости сифилисом, удельный вес нейросифилиса увеличился более чем в 10 раз. Это указывает на необходимость дополнительных исследований и эффективных мер по контролю за распространением этой формы заболевания [4].

Таким образом, тема нейросифилиса является актуальной, а вопросы заболеваемости данной формы сифилиса требуют отдельного внимания и освещения.

На протяжении истории человечества в период до широкого применения антибактериальных препаратов возникали крупные эпидемии сифилиса во Франции (1496), Австрии,

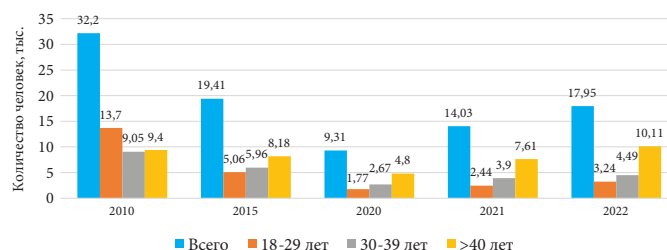


Рис. 2. Заболеваемость населения Российской Федерации сифилисом по возрастным группам среди мужчин в период с 2010 по 2022 г.

Венгрии, Польше (1497), Турции и Иране, Египте и Северной Африке (1500), которые унесли более двадцати миллионов жизней. Отдельного внимания заслуживает рассмотрение эпидемиологических особенностей заболеваемости сифилисом в странах Европы и США.

В период с 1943 по 1950 г. в США и Европе была широко распространена эпидемия сифилиса, вызванная последствиями Второй мировой войны и отсутствием доступной медицинской помощи, однако в 1943 г. началось активное применение антибактериальных препаратов в терапии инфекционных заболеваний, а именно пенициллина, что существенно снизило распространение этой инфекции в последующие годы и привело к существенному снижению зарегистрированных случаев сифилиса с 1950-х по 1980-е годы.

В 1980-е годы начали отмечаться эпизодические вспышки сифилиса, связанные с изменениями в общественном поведении. Данные пики заболеваемости характеризуют рост случаев заболеваемости сифилисом в определенных группах населения и связаны с распространением ВИЧ-инфекции и наркоманией.

С 1990-х годов до настоящего времени отмечается переменчивая заболеваемость сифилисом в разных регионах Европы и США. В некоторых местах наблюдается увеличение случаев сифилиса, связанное с увеличением числа сексуальных партнеров, изменением образа жизни, а также с появлением резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерии *T. pallidum*.

В годы после Великой Отечественной войны в СССР эпидемиологическая обстановка характеризовалась значительным снижением уровня заболеваемости сифилисом, а именно в 50 раз за 10 лет. Начиная с 1945 г. количество случаев на 100 тысяч населения упало со 175 до 3,4 к середине 1950-х годов. К концу 1980-х годов заболеваемость сифилисом составила 4,3 случая на 100 тыс. населения, однако случаи нейросифилиса были единичными [5].

С началом 1990-го года эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью сифилисом резко ухудшилась и проявилась взрывным ростом. В 1991 г. количество случаев заболевания на 100 тысяч человек увеличилось до 7 и в дальнейшем увеличивалось в два раза с каждым годом, демонстрируя рост в геометрической прогрессии. К началу XXI в. заболеваемость сифилисом увеличилась в 63 раза и составила 280 случаев на 100 тысяч населения [6].

В среднем возрастные рамки пациентов, страдающих сифилисом, находятся в промежутке от 18 до 70 лет, при этом преобладают пациенты в возрасте от 18 до 40 лет (рис. 2 и 3) [7, 8].

Анализ заболеваемости сифилисом по итогам 2021 г. выявил регионы Российской Федерации, где отмечались наиболее высокие значения заболеваемости (рис. 4).

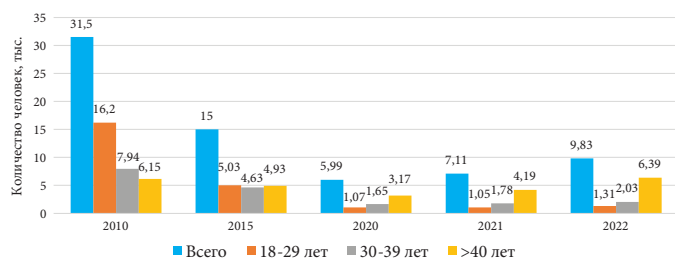


Рис. 3. Заболеваемость населения Российской Федерации сифилисом по возрастным группам среди женщин в период с 2010 по 2022 г.

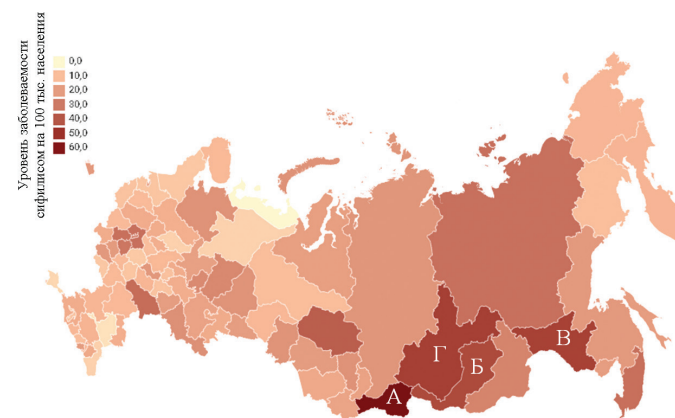


Рис. 4. Заболеваемость сифилисом в регионах Российской Федерации за 2021 г. (человек на 100 тыс. населения): А – Республика Тыва (85,9), Б – Республика Бурятия (53,9), В – Амурская область (49,3), Г – Иркутская область (48,3)



Рис. 5. Заболеваемость населения Российской Федерации сифилисом в период с 2010 по 2022 г.

В настоящий момент в Российской Федерации прослеживается тенденция по увеличению числа случаев нейросифилиса среди населения, что соотносится с эпидемиологической обстановкой в мире. В Российской Федерации сложившуюся ситуацию с заболеваемостью сифилисом можно связать с отдаленными последствиями вспышки сифилиса, пришедшейся на 1990-е годы, что привело к увеличению новых случаев нейросифилиса за счет скрытых, поздних и неуточненных форм сифилитической инфекции, что, в свою очередь, увеличивает риск развития поздних форм нейросифилиса [6].

Симптомы нейросифилиса могут включать менингит, артерииты, рассеянные артериальные аневризмы, радикулопатии, оптический неврит, а также центральные и периферические невропатии [9].

Вопросы заболеваемости нейросифилисом представляют собой важный аспект общественного здоровья, поскольку распространение этой инфекции и ее влияние на население страны могут быть значительными. Факторами, влияющими на распространение нейросифилиса, являются: доступ-

ность специализированной медицинской помощи, широта охвата различных групп населения страны медицинской помощью, эффективность профилактических программ, ведение просветительской деятельности в области сексуального образования населения по вопросу профилактики заболеваний, передающихся половым путем. Около 18% пациентов зараженных сифилисом, страдают от поражений нервной системы, причем возникновение этого осложнения может произойти на любой стадии заболевания [10]. При этом примерно 8–10% всех случаев органических заболеваний нервной системы относятся к нейросифилису [11].

Факторами риска развития нейросифилиса являются: гомосексуализм, ВИЧ-инфекция у пациентов, не принимающих антиретровирусную терапию, употребление внутривенных наркотических веществ, отсутствие терапии сифилиса, реинфекция после ранее перенесенной сифилитической инфекции. Заболеваемость нейросифилисом у ВИЧ-инфицированных примерно в два раза выше, чем у здоровых лиц [12].

Определенные подтипы *T. pallidum* с большей вероятностью вызывают нейросифилис; например, подтип 14d является наиболее распространенным генотипом, связанным с нейросифилисом в Китае. Восприимчивость к нейросифилису также определяется индивидуальными генетическими особенностями инфицированного человека [13].

В настоящее время рост случаев нейросифилиса могут стимулировать различные факторы, такие как несвоевременное обращение заболевших за медицинской помощью, неадекватно назначенная терапия или самолечение, а также нецелесообразно широкое применение антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, которые не достигают достаточной концентрации в спинномозговой жидкости [14].

С 1990 по 2010 г. отмечается увеличение доли нейросифилиса, несмотря на снижение общей заболеваемости сифилисом. Также отмечено увеличение распространенности серорезистентности возбудителя, что приводит к более раннему поражению нервной системы [15]. По данным за 2010 г., распространенность нейросифилиса в России составила 51,2 человека на 100 тыс. населения, что говорит об ухудшении санитарно-эпидемиологической обстановки более чем в 8 раз по сравнению с предыдущими данными [16]. Таким образом, удельный вес нейросифилиса вырос более чем в 10 раз несмотря на то, что за последние 10 лет заболеваемость сифилисом сократилась более чем в 3 раза с 44,6 до 18,9 случаев на 100 тысяч населения (рис. 5) [17, 18].

В настоящее время наиболее распространенной формой нейросифилиса является бессимптомный нейросифилис и менингоэнцефалит, хотя в некоторых когортных исследованиях самая высокая заболеваемость наблюдалась у менингovasкулярного сифилиса [19, 20]. Частота распространенных симптомов на этапе до широкого применения антибактериальных препаратов, таких как спинная сухость, паралитическая деменция и гуммозный нейросифилис, резко снизилась, поскольку широкое использование этой группы препаратов при других заболеваниях могло оказывать лечебный эффект на нейросифилис, а своевременная диагностика и лечение сокращали продолжительность заболевания [21, 22].

Заключение

Проведенный литературный обзор позволил охарактеризовать эпидемиологическую обстановку заболеваемости нейросифилисом на территории Российской Федерации.

С 1990 по 1996 г. показатели заболеваемости сифилисом резко выросли по причине ухудшения социально-экономической обстановки в стране, однако, несмотря на снижение числа новых случаев сифилиса в период с 1997 по 2020 г., что связано с проведением ряда мероприятий по улучшению доступа к медицинским услугам и просветительской работы в области полового воспитания, отмечалось увеличение заболеваемости нейросифилисом.

Неврологические проявления этого заболевания могут возникать с момента первоначальной инфекции с гетерогенными синдромами, которые могут поражать всю центральную нервную систему и имитировать другие заболевания. В целом анализ заболеваемости нейросифилисом в Российской Федерации с 2000 по 2024 г. демонстрирует необходимость постоянного мониторинга и разработки эффективных стратегий контроля и профилактики этого инфекционного заболевания.

Литература

1. Workowski K.A. et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 // MMWR. Recommendations and Reports. – 2021. – V. 70. – No 70. – P. 1–187.
2. Çakmak S.K. et al. Syphilis: a great imitator // Clinics in dermatology. – 2019. – V. 37. – No 3. – P. 182–191.
3. Klausner J.D. The great imitator revealed: syphilis // Topics in antiviral medicine. – 2019. – V. 27. – No 2. – P. 71.
4. Катунин Г.Л. и др. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 40–49. [Katunin G.L. et al. Neurosyphilis: epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2013. – No 5. – P. 40–49. In Russian].
5. Яхно Н.Н. и др. Болезни нервной системы: руководство для врачей в двух томах. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – С. 253. [Yakhno N.N. et al. Diseases of the nervous system: a guide for doctors in 2 volumes. – Moscow: Meditsina, 1995. – V. 2. – P. 253. In Russian].
6. Мавлютова Г.И. и др. Нейросифилис // Практическая медицина. – 2014. – Т. 2. – № 78. – С. 31–36. [Mavlyutova G.I. et al. Neurosyphilis // Practical medicine. – 2014. – V. 2. – No 78. – P. 31–36. In Russian].
7. Newman L. et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting // PLoS One. – 2015. – V. 10. – No 12. – P. e0143304.
8. De Voux A. et al. Reported cases of neurosyphilis among early syphilis cases – United States, 2009 to 2015 // Sexually Transmitted Diseases. – 2018. – V. 45. – No 1. – P. 39–41.
9. Бакулев А.Л. и др. Об особенностях сифилиса нервной системы // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 4. – С. 53–57. [Bakulev A.L. et al. On the features of syphilis of the nervous system // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2002. – No 4. – P. 53–57. In Russian].
10. Родиков М.В. и др. Нейросифилис. От диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 28–34. [Rodikov M.V. et al. Neurosyphilis. From diagnosis to treatment. Part I. Epidemiology, pathogenesis, clinic // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2010. – No 1. – P. 28–34. In Russian].
11. Britton L.J. et al. Neurosyphilis: not to be forgotten // Intern. Med. J. – 2004. – V. 34. – No 5. – P. 299–300.
12. Катунин Г.Л. и др. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 18–26. [Katunin G.L. et al. Analysis of the morbidity and quality of laboratory diagnostics of neurosyphilis in the Russian Federation // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2011. – No 3. – P. 18–26. In Russian].
13. Баткаева Н.В. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время // Практическая медицина. – 2009. – № 37. – С. 84–93. [Batkaeva N.V. Epidemiological features of syphilitic infection at present // Practical medicine. – 2009. – No 37. – P. 84–93. In Russian].
14. Marra C.M. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features // J. Inf. Dis. – 2002. – V. 189. – No 3. – P. 369–376. DOI: 10.1086/381227.
15. Прохоренков В.И. и др. Сифилис: некоторые спорные вопросы инфекции // Сибирское медицинское обозрение. – 2001. – Т. 1. – № 19. – С. 45–49. [Prokhorenkov V.I. et al. Syphilis: some controversial issues of the infection // Siberian medical review. – 2001. – V. 1. – No 19. – P. 45–49. In Russian].
16. Шепило С.А. и др. Эпидемиология нейросифилиса в Санкт-Петербурге // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8–1. – С. 184–189. [Shepilo S.A. et al. Epidemiology of neurosyphilis in St. Petersburg // The Fundamental researches. – 2012. – No 8–1. – P. 184–189. In Russian].
17. Родиков М.В. и др. Современные аспекты нейросифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 1. – С. 54–58. [Rodikov M.V. et al. Modern aspects of neurosyphilis // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2008. – No 1. – P. 54–58. In Russian].
18. Смирнова Т.С. и др. Эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) в Санкт-Петербурге за 2006 год // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № S1. – С. 18–20. [Smirnova T.S. et al. Epidemiological situation of sexually transmitted infections (STIs) in St. Petersburg in 2006 // Journal of obstetrics and women's diseases. – 2007. – No S1. – P. 18–20. In Russian].
19. Магомедова Р.М. и др. Проблема нейросифилиса сегодня // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – Т. 10–5. – № 17. – С. 21–22. [Magomedova R.M. et al. The problem of neurosyphilis today // International Research Journal. – 2013. – V. 10–5. – No 17. – P. 21–22. In Russian].
20. Marra C.M. et al. Toll-like receptor polymorphisms are associated with increased neurosyphilis risk // Sexually Transmitted Diseases. – 2014. – V. 41. – No 7. – P. 440–446.
21. Pastuszczak M. et al. Association of Interleukin-10 promoter polymorphisms with neurosyphilis // Human Immunology. – 2015. – V. 76. – No 7. – P. 469–472.
22. Kissani N. et al. Neurosyphilis: a series of 178 cases at the 3rd-level hospital of Marrakesh (Morocco) // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2021. – V. 40. – No 10. – P. 2129–2135.

ПСОРИАТИЧЕСКАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ И РЕКУРРЕНТНОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА ИЛ-23 ГУСЕЛЬКУМАБА

И.С. Владимирова^{1, 2*}, М.А. Самушия³, А.Ю. Бермас²

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

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

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

PSORIATIC ERYTHRODERMA AND RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER. EFFICACY OF IL-23 INHIBITOR GUSELCUMAB

I.S. Vladimirova^{1, 2*}, M.A. Samushiya³, A.Yu. Bermas²

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

² Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

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

*E-mail: ivladimirva@rambler.ru

Аннотация

Депрессия и тревога являются одними из наиболее частых сопутствующих псориазу психических нарушений, оказывающих значительное влияние на качество жизни больных и ухудшающих прогноз течения дерматоза. При несвоевременном и неадекватном лечении псориаза увеличивается риск развития тревожно-аффективной патологии, что, в свою очередь, усугубляет течение псориаза. Наиболее тяжелой формой псориаза является псориатическая эритродермия с поражением до 90% площади поверхности кожи. Несмотря на то что псориатическая эритродермия относится к тяжелой форме кожного заболевания, подобные осложнения являются редкостью, с чем связано недостаточное количество публикаций, посвященных проблеме эффективности применения системной биологической терапии в этой группе больных. Данные по эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина (ИЛ) 23 гуселькумаба при псориатической эритродермии крайне ограничены. В представленной публикации описан клинический случай пациента с псориатической эритродермией, псориатическим артритом, тяжелым течением псориаза и сопутствующим рекуррентным депрессивным расстройством, получающего лечение генно-инженерным биологическим препаратом – ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом.

Ключевые слова: псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит, депрессия, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, биологическая терапия, эффективность.

Abstract

Depression and anxiety are the most common mental disorders associated with psoriasis which significantly affect the quality of life and worsen the course of dermatosis. The untimely and inadequate treatment of psoriasis increases the risk of anxiety-affective pathology which, in turn, aggravates the course of psoriasis. Psoriatic erythroderma is the most severe form of psoriasis, with the damage of the skin surface area up to 90%. Though the psoriatic erythroderma is a severe form of skin disease, the abovementioned complications are rare in such patients. Because of this, one can see only isolated researches and publications devoted to the effectiveness of systemic biological therapy in this group of patients. There are very limited data on the efficacy and safety of IL-23 inhibitor guselkumab in psoriatic erythroderma. The given article describes a patient with psoriatic erythroderma, psoriatic arthritis, severe psoriasis and concomitant recurrent depressive disorder who is treated with genetically engineered biological preparation – IL-23 inhibitor guselkumab.

Keywords: psoriasis, psoriatic erythroderma, psoriatic arthritis, depression, guselkumab, IL-23 inhibitor, biological therapy, efficacy.

Ссылка для цитирования: Владимирова И.С., Самушия М.А., Бермас А.Ю. Псориатическая эритродермия и рекуррентное депрессивное расстройство, эффективность ингибитора интерлейкина-23 гуселькумаба. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 108–114.

В настоящее время псориаз признан одним из наиболее распространенных иммуноопосредованных заболеваний с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата [1]. Под влиянием факторов окружающей среды комбинированные эффекты многогранной генетической предрасположенности способствуют хроническому и самоподдерживающему воспалению, которое приводит к клеточному и тканевому повреждению. Знание механизмов, вовлеченных в развитие псориаза, таких как дисфункция Th1/Th2, нарушение баланса Th17/Treg и открытие

главной роли оси ИЛ-23/Th17 привело к серьезному сдвигу парадигмы в модели патогенеза этого заболевания. [2, 3].

Клинические проявления псориаза весьма разнообразны, но наиболее распространенным типом является обыкновенный вульгарный псориаз, на долю которого приходится до 85–90% всех случаев [4, 5]. На фоне существующего псориатического процесса может развиваться псориатическая эритродермия – наиболее тяжелая и редкая форма псориаза (менее 3%), характеризующаяся генерализованным поражением с вовлечением до 90% площади кожи [6].

Часто псориазная эритродермия развивается у пациентов с неконтролируемым течением псориаза, а без своевременного лечения становится потенциально угрожающим жизни состоянием, что, в свою очередь, может усугубить психическое состояние пациентов [7]. Основными провоцирующими факторами для развития псориазной эритродермии могут быть инфекционные заболевания, неадекватное лечение, в т.ч. нерациональное использование топических глюкокортикостероидов или отмена лекарственных препаратов, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), системные кортикостероиды, метотрексат, вакцинация от COVID-19 [8–12]. Исследования последних лет показывают, что тяжелые формы псориаза часто сопровождаются коморбидной психической патологией с высокой частотой расстройств аффективного спектра. Так как псориазная эритродермия считается неотложным состоянием в дерматологии со значимым ухудшением качества жизни и возможным усугублением психического статуса пациентов, необходимо проводить дополнительные исследования для выбора адекватного алгоритма лечения данной категории лиц. Исходя из активно развивающейся концепции системного воспаления как точки отсчета в формировании псориазных проявлений и психической патологии, избирательное влияние на ключевые общие патогенетические звенья представляется перспективным направлением, качественно меняющим подход к ведению таких пациентов. Однако в настоящее время существуют лишь единичные исследования по применению генно-инженерной биологической терапии с мультидисциплинарных позиций [13–17].

В клиническом случае представлен пациент с распространенным вульгарным псориазом с тенденцией к эритродермии, псориазным артритом и рекуррентным депрессивным расстройством.

Клинический случай

Пациентка 46 лет с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение» обратилась на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в т.ч. с вовлечением кожи лица, сопровождающиеся выраженной болезненностью, зудом, повышенную эмоциональную лабильность, плаксивость, сниженное настроение и нарушение сна.

Анамнез заболевания

Болеет на протяжении 28 лет. Впервые высыпания появились на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей в возрасте 19 лет. Получала амбулаторное и стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию* с незначительным эффектом. С этого же периода стала отмечать эпизоды сниженного настроения, которые совпадали с обострением кожного заболевания. В эти периоды отмечала выраженную подавленность с усилением симптоматики в утренние часы и улучшением самочувствия к вечеру. Нарушался сон по типу ранних пробуждений с тревожным аффектом и снижением аппетита (могла потерять до 3 кг в весе). Длительность эпизодов

сниженного настроения достигала 3–4 месяцев. Со слов пациентки, эпизоды депрессивного настроения возникали с частотой один раз в один-два года, были клишированными по клинической симптоматике, возникали на фоне утяжеления псориазного процесса, самостоятельно редуцировались без психофармакотерапии. В 2014 г. впервые диагностирован псориазный артрит. Лечение не назначалось. Самостоятельно использовала наружные глюкокортикостероидные препараты – с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал.

С 2014 г. (36 лет) пациентка стала отмечать утяжеление эпизодов сниженного настроения и более затяжной характер (до шести месяцев). На фоне сниженного настроения появлялась слабость, апатия, нежелание что-либо делать. Могла в течение нескольких недель не вставать с кровати, не умывалась, переставала за собой следить. Суточный ритм полностью инвертировался: спала в дневное время, ночью бодрствовала, теряла в весе до 5–6 кг, испытывала постоянную тревогу, тоску, повышенную плаксивость. Эпизодически обращалась к психиатрам, получала терапию кломипрамином, сертралином, пароксетином с частичным эффектом (самостоятельно отменяла терапию через несколько недель лечения).

В 2021 г. получала лечение метотрексатом в дозе 15 мг подкожно. В 2022 г. пациентка самостоятельно отменила метотрексат из-за плохой переносимости и неэффективности проводимой терапии, самостоятельно и бесконтрольно использовала топические глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. После перенесенной инфекции COVID-19 в 2022 г. отметила резкое ухудшение кожного процесса с нарастанием депрессивной симптоматики. В связи с неэффективностью проводимого лечения, появлением депрессивной симптоматики пациентка отказалась от получения медицинской помощи и проведения какой-либо терапии. Связывала нежелание продолжать лечение с разочарованностью в терапии, нарастанием апатии, подавленности, тоски, нежеланием предпринимать какие-либо попытки улучшить свое здоровье. Помимо поражения туловища и конечностей, папулы и бляшки впервые возникли на коже лица, в связи с чем пациентка самостоятельно и бесконтрольно стала использовать топический кортикостероид флуоцинолона ацетонид (мазь синаflan). Состояние не улучшалось в течение полутора лет.

Данные клинических обследований в конце декабря 2023 г. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, фон настроения снижен, речь замедленная, мимика печальная, высказывает идеи малоценности, мышление, замедленное по темпу, память, интеллект без нарушений, внимание ослаблено, критика к состоянию достаточная, масса тела 60 кг, рост 164 см, индекс массы тела 22.3.

Консультация дерматовенеролога

Местный статус (Status localis). Кожный процесс носил генерализованный характер, с поражением кожи лица в области лба, носа, щек, подбородка, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориазными бляшками, сливающимися в очаги гиперемии ярко-красного цвета с выра-

* PUVA (ПУВА) — Psoralens и Ultra Violet A, где псорален — это препарат растительного происхождения, повышающий чувствительность кожи к определенной части светового потока, а УФ-А — область ультрафиолетового спектра с длиной волны 320–400 нм.



Рис. 1. Фото пациентки до лечения гуселькумабом (декабрь 2023 г.)

женной инфильтрацией, шелушением на поверхности, наслоением чешуйко-корок, ногтевые пластинки первых пальцев кистей с единичными точечными вдавлениями, ногтевые пластинки стоп тотально поражены, желтого цвета, деформированы, утолщены, крошатся, индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 64,7 балла; BSA (Body Surface Area) – 90%; sPGA (static Physician Global Assessment) – 4 балла (рис. 1), интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 30 баллов.

Для диагностики депрессии использовали две диагностические шкалы: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS-T/D) – 16/13, что соответствует клинически выраженной тревоге/клинически выраженной депрессии, и шкалу генерализованного тревожного расстройства 7 (GAD-7) – 21, что соответствует высокому уровню тревожности.

Консультация психиатра

На беседу соглашается пассивно, мимика бедная, речь тихая, замедленная, на вопросы отвечает в плане заданного. Основные жалобы связаны с повышенной тревожностью в утренние часы, чувством «загрудинной» тоски, сниженным фоном настроения, нарушением сна и снижением аппетита, которые отмечает последние полтора года. Свое эмоциональное состояние связывает с утяжелением кожного заболевания на фоне перенесенной

инфекции COVID-19 в 2022 г. Фиксирована на кожном заболевании, признается, что «устала бороться с болезнью», чувствует «зависимость своей жизни» от псориаза и его осложнений. Эпизодически испытывает чувство отчаяния и беспомощности. Признается, что посещают мысли о нежелании жить (планов совершить самоубийство не строит, мысли носят пассивный характер). Из анамнеза: в течение жизни с 19 лет отмечает четко очерченные эпизоды сниженного настроения, характеризующиеся клишированной симптоматикой. Терапию по поводу депрессивных симптомов получала эпизодически с 2014 г. Ухудшение психического состояния отмечает последние полтора года, терапию по поводу депрессии в этот период не получала. Диагноз: рекуррентное депрессивное расстройство. Назначена терапия: флувоксамин 50 мг/сут (с последующей титрацией до 100–150 мг/сут), кветиапин 12,5 мг (с последующей титрацией до 50 мг/сут).

Лабораторно-инструментальные обследования

Общий клинический анализ крови: гемоглобин – 80 г/л, лейкоциты – $7.65 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 118 мм/ч. Биохимический анализ крови: липидограмма в пределах нормы, С-реактивный белок (СРБ) – 77,1 мг/л (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 10 ЕД/л (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 21 ЕД/л (1–38), гамма-глутамилтрансфептидаза (ГГТП) – 17 ЕД/л (1–38), ферритин 15,0 мкг/л, ревматоидный фактор – 4,38 МЕ/мл (0–15), витамин 25(ОН)D – 28 нг/мл (норма – 30–100 нг/мл, 20–30 – недостаток, дефицит – менее 20 нг/мл), HLA-B27 – не обнаружен.

Магнитно-резонансная (МР) томография пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР-признаки дистрофических изменений на уровне поясничного отдела позвоночника. Нарушение статики. Дорзальная диффузная протрузия диска L5–S1. Суставная щель правого и левого крестцово-подвздошного сочленения равномерно сужена. Суставные поверхности крестца и подвздошной кости справа и слева с мелкими эрозивными дефектами. Контуры суставных поверхностей сочленяющихся костей достаточно четкие. В смежных субхондральных отделах крестца, правой и (преимущественно) левой подвздошной кости выявляются зоны выраженного отека костного мозга. Окружающая жировая клетчатка не изменена. Заключение: МР-признаки двустороннего сакроилеита второй степени. МР-признаки выраженных воспалительных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях.

Рентгенография костей правой кисти: Rg-признаки артроза суставов правой кисти, косвенные Rg-признаки синовита лучезапястного сустава, теносиновита в области II–V пальцев. Выполнена рентгенография костей левой кисти, заключение: Rg-признаки артроза суставов левой кисти, косвенные Rg-признаки синовита лучезапястного сустава, запястья, теносиновита в области III, IV пальцев.

Рентгенография костей правой и левой стоп: на Rg-граммах правой и левой стоп в двух проекциях данных за наличие костных изменений травматического, воспалительного и деструктивного характера не выявлено. Выявляются признаки артроза I плюснефалангового сочленения справа и слева в виде неравномерного сужения суставной щели, субхондрального склероза основания проксимальной фаланги I пальца, небольших костных разрастаний по краям головки плюсневой кости.

Клинический диагноз: распространенный вульгарный псориаз с тенденцией к эритродермии, прогрессирующая

стадия, внесезонная форма, тяжелое течение. Псориазический спондилит, HLA-Cw6 – не ассоциированный с внеаксиальными проявлениями (артриты, дактилиты) двусторонний сакроилеит второй степени, активность высокой степени (BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – индекс активности спондилоартрита) = 5.9; DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis – индекс активности псориазического артрита) = 86.64; ASDAS (AS Disease Activity Score – счет активности болезни; основан на сочетании субъективных ощущений пациента и лабораторных показателей системного воспаления (СОЭ или СРБ)) = 4.87, функциональный класс 2. Сопутствующие заболевания: рекуррентное депрессивное расстройство. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника: остеохондроз поясничного отдела позвоночника, анемия.

Лечение

В связи с тяжелым течением заболевания в начале января 2024 г. пациентке назначен системный биологический препарат ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее один раз в восемь недель. Сопутствующая терапия: эторикоксиб 90 мг один раз в сутки, омега-3 20 мг один раз в сутки длительно, в дни приема нестероидных противовоспалительных препаратов, флувоксамин 50 мг в сутки (с последующей титрацией), кветиапин 12.5 мг в сутки (с последующей титрацией), наружная терапия базовыми препаратами (липикар масло, липикар бальзам).

Визит в конце января 2024 г.: после первой инъекции гуселькумаба снижение PASI до 10.2, BSA – до 20%, sPGA – до 2 баллов (легкое) (рис. 2), уменьшение интенсивности зуда – до 5 баллов по шкале ВАШ, улучшение качества жизни пациента по DLQI – 9 баллов, полное очищение кожных покровов было достигнуто к восьмой неделе терапии, PASI 100, по диагностическим шкалам депрессии: HADS-T/D – 7/3 (норма), GAD-7 – 6, что соответствует умеренному уровню тревожности.

Пациентка самостоятельно отказалась от повышения дозы антидепрессанта (флуоксетин 50 мг в сутки) и нейролептика (кветиапин 12.5 мг в сутки) в связи с улучшением состояния через неделю после инъекции гуселькумаба. На фоне очищения кожных покровов отметила улучшение настроения, со слов пациентки «появилась надежда» на полное выздоровление. Через неделю после инъекции гуселькумаба и начала психофармакотерапии нормализовался сон, исчезла утренняя тревога, улучшился аппетит.

Визит в апреле 2024 г.: после второй инъекции гуселькумаба снижение PASI до 6.8, BSA – до 10%, sPGA – до 1 балла (минимальное количество) (рис. 3), уменьшение интенсивности зуда до 4 баллов по ВАШ, улучшение качества жизни пациента по DLQI – 5 баллов, полное очищение кожных покровов было достигнуто к восьмой неделе терапии – PASI 100 (рис. 4).

Консультация психиатра: пациентка самостоятельно отменила терапию флувоксамином и кветиапином в начале апреля 2024 г. в связи со «значительным улучшением психического состояния», что пациентка связывала с улучшением дерматологического статуса.

Статус: выглядит соответственно возрасту, одета опрятно, волосы уложены в аккуратную модную прическу, умеренно наложен макияж, речь в темпе. В ходе беседы



Рис. 2. После первой инъекции гуселькумаба (30.01.2024 г.)



Рис. 3. После второй инъекции гуселькумаба (09.04.2024 г.)



Рис. 4. После третьей инъекции гуселькумаба (07.06.2024 г.)

улыбается, с удовольствием демонстрирует улучшение кожного статуса. Настроение в течение дня ровное, сон нормализовался, аппетит достаточный. Признается, что стала возобновлять свои социальные контакты: встречаться с подругами, посещать театры, общественные места. Чувствует в себе силы и мотивацию на активный образ жизни. Активных жалоб не предъявляет.

Данные психометрического обследования: HADS-T/D – 5/3, что соответствует норме, GAD-7 – 3, что соответствует норме.

Визит в сентябре 2024 г.: получила четыре инъекции гуселькумаба. Ответ на терапию гуселькумабом PASI 100, BSA – 0%, sPGA – 0 (отсутствие проявлений заболевания), зуд по ВАШ – 3.5 балла, качество жизни по шкале DLQI – 3 балла.

Консультация психиатра: настроение в течение дня ровное, сон нормализовался, аппетит достаточный. Работает, ведет активный образ жизни (прогулки, посещение театров, отдых в санатории). Активных жалоб не предъявляет.

Данные психометрического обследования: HADS-T/D – 4/3, что соответствует норме, GAD-7 – 3, что соответствует норме.

Обсуждение

Псориазическая эритродермия относится к тяжелым проявлениям псориаза с вовлечением в патологический процесс до 90% поверхности тела и является угрожающим для жизни состоянием [18]. Классически проявляется генерализованной ярко-выраженной эритемой и сопровождается нарушением общего состояния, головной болью, ознобом, лихорадкой [19, 20]. Из-за тяжелого и обширного поражения кожного покрова возникает высокий риск развития осложнений в виде присоединения вторичной инфекции (в т.ч. вызванной *Staphylococcus aureus*) и развития сепсиса, а также транспидермальной потери воды, приводящей к обезвоживанию, острому повреждению почек и шоку [21].

У пациентов с псориазической эритродермией могут присоединяться системные нарушения в виде тахикардии, лимфаденопатии, артралгии, нарушения электролитного баланса, острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелой анемии, сердечной недостаточности, что требует незамедлительных лечебных мероприятий [22].

Точный патогенез развития псориазической эритродермии до конца не изучен и не всегда совпадает с патогенезом вульгарного псориаза. Многочисленные триггерные факторы, например инфекционные заболевания, бесконтрольный прием лекарственных препаратов, в т.ч. резкая отмена системных препаратов, могут спровоцировать развитие псориазической эритродермии [23].

В отличие от других клинических форм псориаза, генетическая составляющая в развитии псориазической эритродермии не подтверждается [24]. Иммунологически показан дисбаланс уровней Th1/Th2, повышение Th2 [25] и более высокие ИЛ-13 и ИЛ-4 [26], вследствие повышения которых в 2005 г. L.F. Li и соавт. объяснили высокий уровень IgE при псориазической эритродермии [27], что может предполагать пересечение в иммунопатогенезе с атопическим дерматитом [28–30]. С учетом того, что роль ИЛ-13 при псориазической эритродермии неоднозначная, Е.Н. Tracey и соавт. продемонстрировали пациента с атопическим дерматитом и развившейся псориазической эритродермией на фоне лечения ингибитором ИЛ-4 дупилумабом, который блокирует как ИЛ-4, так и ИЛ-13, что может подтверждать роль ИЛ-13 в патогенезе псориазической эритродермии [31].

В представленном нами случае у пациентки развитие псориазической эритродермии было связано с бесконтрольным использованием фторированного топического кортикостероида старого поколения, самостоятельной резкой отменой метотрексата на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). По данным литературы, при развитии псориазической эритродермии могут быть обнаружены лабораторные нарушения, такие как анемия, повышенные уровень СРБ и скорость оседания эритроцитов, а также нарушения электролитного баланса [25], что наблюдалось у пациентки в представленном

клиническом случае (гемоглобин – 80 г/л, СОЭ – 118 мм/ч, СРБ – 77.1 мг/л).

Псориазическая эритродермия относится к одной из наиболее тяжелых клинических форм псориаза, что оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и, в свою очередь, может приводить к манифестации психической патологии.

Данные последних исследований с применением генно-инженерных биологических препаратов демонстрируют положительные результаты в отношении формирования стойких ремиссий аффективной патологии в группе больных с псориазом [32–37]. В связи с этим необходимо быстро и своевременно назначать оптимальную схему терапии. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов показало более быстрые и безопасные результаты по сравнению с традиционными методами лечения псориаза, однако данных по их применению при псориазической эритродермии недостаточно. В клинических исследованиях псориазическая эритродермия является критерием невключения таких пациентов, поэтому в литературе появляются данные из реального опыта применения различных классов биологической терапии, таких как ингибиторы ФНО- α , ингибиторы ИЛ-17, ИЛ-23 [38].

Данные по применению ингибитора ИЛ-23 при псориазической эритродермии ограничены единичными исследованиями и публикациями. Так, S. Sano и соавт. в 52-недельном исследовании эффективности и безопасности гуселькумаба при псориазической эритродермии у 11 японских пациентов показали значительное улучшение по индексам PASI и BSA к 52-й неделе терапии (на исходном уровне средние значения PASI и BSA составляли 40.9 ± 10.2 и 86.0 ± 5.4 ; на 52-й неделе PASI: 3.9 ± 4.3 ; BSA: 7.0 ± 6.8), с высоким профилем безопасности и зарегистрированным у одного пациента нежелательным явлением (назофарингит) [39].

Устойчивые результаты эффективности гуселькумаба при псориазической эритродермии были продемонстрированы в ретроспективном исследовании у 13 пациентов (с ответом PASI 75 на 4-й, 12-й, 20-й и 28-й неделях у 15.4; 38.5; 53.9 и 46.2% пациентов соответственно) [40], и в клиническом случае псориазической эритродермии с достижением PASI 100 после 20-й недели терапии и сохранением ответа на 48-й неделе терапии гуселькумабом [41]. У пациентки, представленной нами, достигнут ответ PASI > 75 после первой инъекции гуселькумаба (снижение индекса PASI с 64.7 до 10.2 балла), индекс BSA снизился с 90 до 20%, индекс sPGA снизился с 4 до 2 баллов, со значительным уменьшением интенсивности зуда с 10 до 5 баллов по ВАШ, показатели DLQI улучшились с 30 до 9 баллов. К восьмой неделе терапии достигнут PASI 100%, HADS-T/D – с 16/13 показатели снизились до 7/3 балла (норма), по шкале GAD-7 показатели снизились с 21 до 6 баллов.

На фоне разрешения псориазической эритродермии психический статус стабилизировался, качество жизни значительно улучшилось.

Заключение

Представленный клинический случай пациентки с тяжелым течением псориаза с тенденцией к эритродермии, псориазическим артритом и коморбидной депрессией демонстрирует успешное применение ин-

гибитора ИЛ-23 (гуселькумаба) с высоким профилем безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Круглова Л.С. и др. Псориаз. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2022. – 328 с. [Kruglova L.S. et al. Psoriasis. – Moscow: GEOTAR-media, 2022. – 328 p. In Russian].
2. Hawkes J.E. et al. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies // J. All. Clin. Immunol. – 2017. – V. 140. – No 3. – P. 645–653.
3. Deng Y. et al. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review // Clin. Rev. All. Immunol. – 2016. – V. 50. – P. 377–389.
4. Langley R.G.B. et al. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // Ann. Rheumat. Dis. – 2005. – V. 64. – No 2. – P. ii18–ii23.
5. Скрипкин Ю.К. и др. Новые возможности наружной терапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 3. – С. 33–36. [Skripkin Yu.K. et al. New possibilities of external therapy of psoriasis // Bull. Dermatol. Venereol. – 2006. – No 3. – P. 33–36. In Russian].
6. Shao S. et al. Targeted treatment for erythrodermic psoriasis: rationale and recent advances // Drugs. – 2020. – V. 80. – No 6. – P. 525–534.
7. Lo Y. et al. Updates on the treatment of erythrodermic psoriasis // Psoriasis (Auckl). – 2021. – P. 59–73.
8. Foss M.G. et al. Erythrodermic psoriasis exacerbated by bupropion // Cureus. – 2021. – V. 13. – No 10. – P. e18460.
9. Potter K.A. et al. Erythrodermic psoriasis after discontinuation of ixekizumab // JAAD Case Reports. – 2018. – V. 4. – No 1. – P. 22–23.
10. Matos-Pires E. et al. Erythrodermic psoriasis induced by bupropion // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2017. – V. 31. – No 2. – P. e129–e130.
11. Tichy M. Arthropathic psoriasis complicated by a paradoxical reaction in the form of erythrodermic psoriasis following adalimumab and by an allergic reaction following infliximab which was successfully managed with secukinumab // Adv. Dermatol. Allergol. Post. Dermatol. Allergol. – 2019. – V. 36. – No 4. – P. 495–497.
12. Круглова Л.С. и др. Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 36–42. [Kruglova L.S. et al. Issues of the use of genetically engineered drugs in the context of the new coronavirus infection COVID-19 // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2020. – No 2. – P. 36–42. In Russian].
13. Wittenberg G.M. et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: a mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders // Molecular psychiatry. – 2020. – V. 25. – No 6. – P. 1275–1285.
14. Papp K.A. et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of

- brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – V. 175. – No 2. – P. 273–286.
15. Kappelmann N. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // *Mol. Psych.* – 2018. – V. 23. – No 2. – P. 335–343.
16. Круглова Л.С. и др. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы) // *Альманах клинической медицины.* – 2019. – Т. 47. – № 6. – С. 568–578. [Kruglova L.S. et al. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenesis pathways and issues of choosing genetically engineered drugs (literature review) // *Alman. Clin. Med.* – 2019. – V. 47. – No 6. – P. 568–578. In Russian].
17. Владимиров И.С. и др. Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселкумабом // *Медицинский алфавит.* – 2023. – № 24. – С. 28–35. [Vladimirova I.S. et al. Efficiency of therapy of patients with psoriasis with anxiety and depression with the interleukin 23 inhibitor guselkumab // *Medical alphabet.* – 2023. – No 24. – P. 28–35. In Russian].
18. Dogra S. et al. Biological treatment for erythrodermic psoriasis // *Expert Opinion on Biological Therapy.* – 2022. – V. 22. – No 12. – P. 1531–1543.
19. Rosenbach M. et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – V. 62. – No 4. – P. 655–662.
20. Stinco G. et al. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals // *BioDrugs.* – 2015. – V. 29. – P. 91–101.
21. Green M.S. et al. Infectious complications of erythrodermic psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996. – V. 34. – No 5. – P. 911–914.
22. Yin L. et al. Systemic abnormalities of psoriatic patients: a retrospective study // *Clin. Cosmet. Inv. Dermatol.* – 2016. – P. 443–449.
23. Lo Y. et al. Clinical features and genetic polymorphism in Chinese patients with erythrodermic psoriasis in a single dermatologic clinic // *Mol. Diagnos. Ther.* – 2020. – V. 24. – P. 85–93.
24. Singh R.K. et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives // *Psoriasis (Auckl).* – 2016. – P. 93–104.
25. Moy A.P. et al. Immunologic overlap of helper T-cell subtypes 17 and 22 in erythrodermic psoriasis and atopic dermatitis // *Jama Dermatol.* – 2015. – V. 151. – No 7. – P. 753–760.
26. Zhang P. et al. Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2014. – V. 34. – No. 4. – P. 596–601.
27. Li L.F. et al. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2005. – V. 30. – No 2. – P. 125–127.
28. Napolitano M. et al. Rapid improvement in pruritus in atopic dermatitis patients treated with upadacitinib: a real-life experience // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2022. – V. 36. – No 9.
29. Napolitano M. et al. Dupilumab effectiveness for the treatment of patients with concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Dermatol. Ther.* – 2021. – V. 34. – No 6. – P. e15120.
30. Patrino C. et al. Dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis in special populations // *J. Dermatol. Treat.* – 2022. – V. 33. – No 7. – P. 3028–3033.
31. Tracey E.H. et al. Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab // *JAAD Case Reports.* – 2018. – V. 4. – No 7. – P. 708–710.
32. Hölsken S. et al. Common fundamentals of psoriasis and depression // *Acta Derm. Venereol.* – 2021. – V. 101. – No 11.
33. Patel N. et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: a review // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2017. – V. 18. – No 5. – P. 613–620.
34. Aksoy H. et al. The impact of antipsoriatic treatment on serum pro-BDNF, BDNF levels, depression, anxiety scores, and quality of life // *Dermatol. Ther.* – 2021. – V. 34. – No 2. – P. e14872.
35. Fleming P. et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2017. – V. 31. – No 5. – P. 798–807.
36. Timis T.L. et al. Biologic therapies decrease disease severity and improve depression and anxiety symptoms in psoriasis patients // *Life.* – 2023. – V. 13. – No 5. – P. 1219.
37. Gordon K.B. et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – V. 32. – No 11. – P. 1940–1949.
38. Potestio L. et al. Biologics for the management of erythrodermic psoriasis: an updated review // *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.* – 2023. – P. 2045–2059.
39. Sano S. et al. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study // *J. Dermatol.* – 2018. – V. 45. – No 5. – P. 529–539.
40. Chiang C.Y. et al. Treatment response of patients with erythrodermic psoriasis after switching to guselkumab // *Dermatol. Ther.* – 2021. – V. 11. – P. 301–306.
41. Megna M. et al. A case of erythrodermic psoriasis successfully treated with guselkumab // *Dermatol. Ther.* – 2020. – V. 33. – No 2. – P. e13238.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ БАУГИНИЕВОЙ ЗАСЛОНКИ В МЕЖЖЕЛУДОЧКОВУЮ ПЕРЕГОРОДКУ

С.В. Аллаhverдиева^{1,2*}, А.В. Чапурных^{1,2}, Н.В. Ломакин^{1,2}, Е.А. Золозова¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

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

A RARE CASE OF METASTASING OF A NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE BAUGINIUM VALVE INTO THE INTERVENTRICULAR SEPTUM

S.V. Allakhverdieva^{1,2*}, A.V. Chapurnykh^{1,2}, N.V. Lomakin^{1,2}, E.A. Zolozova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

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

*E-mail: dr.sabinaallakhverdieva@mail.ru

Аннотация

Представлен клинический случай метастатического поражения сердца у пациента 69 лет с нейроэндокринной опухолью (НЭО) слепой кишки. Метастатические отсеы чаще дают меланомы, опухоли легких, пищевода, молочной железы, лимфомы и лейкозы, метастазирование в сердце при НЭО редко описывается, особенно при жизни. Приведен диагностический алгоритм, выявивший метастазирование НЭО в межжелудочковую перегородку (МЖП) сердца. МЖП – редкая локализация метастазов в сердце, поражение привело к развитию у больного серьезных нарушений проводимости сердца, пресинкопальных состояний, сердечной недостаточности. С учетом предполагаемого высокого риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца пациенту был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, метастазы в сердце, межжелудочковая перегородка.

Abstract

A clinical case of metastatic lesion of the interventricular septum (IVS) of the heart of a 69-year-old patient with neuroendocrine tumour of the cecum is presented. Metastases more often spread from melanoma, lymphomas, leukemias and tumors of the lungs, esophagus, mammary gland. Cardiac metastases associated with neuroendocrine tumours is an extremely rarely described phenomenon, especially during the life. The authors describe a diagnostic algorithm that helped to reveal metastasing of a neuroendocrine tumor into IVS. Cardiac metastases located in IVS is a rare case too. This neoplasm in IVS caused serious cardiac conduction disorders, presyncopal conditions, and heart failure. Given the assumed high risk of developing life-threatening cardiac rhythm disorders, the patient was implanted with a two-chamber cardioverter defibrillator.

Key words: neuroendocrine cancer, cardiac metastasis, intraventricular septum.

Ссылка для цитирования: Аллаhverдиева С.В., Чапурных А.В., Ломакин Н.В., Золозова Е.А. Редкий случай метастазирования нейроэндокринной опухоли баугиниевой заслонки в межжелудочковую перегородку. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 115–120.

Опухоли сердца (ОС), как доброкачественные, так и злокачественные, относительно редкая (0,33%) среди онкологических заболеваний патология.

В зависимости от этиологии ОС могут быть первичными (ПОС) или вторичными, метастазирующими по кровеносным и лимфатическим сосудам либо прорастающими из соседних органов. Источником метастазов в сердце (МС) чаще являются опухоли близко расположенных к сердцу органов: легкие, пищевод, молочная железа, а также лимфомы и лейкозы, однако метастатические отсеы в сердце может давать любая злокачественная опухоль [1]. Новообразования произрастают из тканей и оболочек сердца, могут прорастать в мышечную ткань, перикард, поражать перегородки сердца, нарушать работу клапанов.

Применение современных методов визуализации в диагностике ОС позволило лучше осветить их эпи-

демиологию. Распространенность ПОС, по литературным данным, составляет 1 : 1000 аутопсий, а по данным эхокардиографических регистров, 1.5 : 1000 трансторакальных и 5 : 1000 чреспищеводных исследований. В общей популяции, по данным 14-летнего популяционного исследования, проведенного в Италии, заболеваемость ПОС составила 1.38 случаев на 100 тыс. жителей в год, 90.5% опухолей были доброкачественными, чаще всего встречались миксомы [2]. Миксома – самая распространенная (48–84%) ОС. Типичной локализацией ПОС являются левые отделы сердца (72%) [3].

Метастазы в сердце встречаются в 22–132 раза чаще, чем ПОС [1]. По данным А. Al-Mamgani и соавт. (2008), полученным при проведении метаанализа аутопсийных исследований (опубликованных в 1975–2007 гг., n = 59 599), частота МС составляет в общей популяции 2.3%, у онкологических больных – 7.1% [4]. По данным

R. Bussani и соавт. (2007, n = 7289), у онкологических пациентов – 9.1%, самыми частыми источниками МС были: плевральная мезотелиома (48.4%), меланома (27.8%), аденокарцинома легкого (21%), недифференцированные карциномы (19.5%), плоскоклеточный рак легкого (18.2%), рак молочной железы (15.5%), карциномы яичников (10.3%), бронхиоальвеолярные карциномы (9.8%), лимфомиелоэпителиальные новообразования (9.4%), карциномы желудка (8%), почек (7.3%) и поджелудочной железы (6.4%) [5].

Сердце, как правило, поражается на поздних этапах генерализации опухолевого процесса, при наличии множественных метастазов в других органах. По данным L. Nova-Samacho (2023), у 91.8% больных с МС имелись отдаленные метастазы в четырех и более органах [6].

Характерная локализация МС – правый желудочек, левый желудочек, перикард [1, 6].

Диагностика МС основана на сочетании визуализации с клинико-анамнестическими данными, ее задача – поставить диагноз, не прибегая к биопсийному исследованию [7].

Рекомендованные методы визуализации МС [7–10]:

- эхокардиография (ЭХОКГ) – начальный этап;
- трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) – доступная и наиболее часто используемая методика, незаменима для оценки локализации, размера, подвижности образований, которые можно визуализировать в стандартных проекциях, оптимальна при визуализации небольших высокоподвижных образований (< 1 см), а также образований на клапанах и при прорастании в перикард;
- контрастная перфузионная ЭХОКГ – для оценки васкуляризации образования, дифференциации с тромбом;
- чреспищеводная ЭХОКГ дает более правильную оценку анатомической локализации, размера и формы ОС при неинформативности ЭХОКГ;
- магнитно-резонансное исследование (МРИ) сердца, особенно МРИ с контрастным усилением, – наиболее точный метод, позволяет уточнить структуру, локализацию, размеры и распространенность опухоли, взаимоотношение с окружающими тканями, представить объемную реконструкцию, определить морфологию, однородность, наличие инфильтрации в окружающие ткани, жировую инфильтрацию, некроз, кровоизлияние, кальцификацию, васкуляризацию, дифференцировать ОС от тромба и пр., что открывает большие возможности определить гистопатологию, не прибегая к биопсии;
- позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), применяется для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных поражений, оценки некардиальных метастатических поражений или первичных опухолей.

Дифференциальная диагностика МС проводится с псевдоопухолевыми образованиями, в первую очередь с сердечными тромбами [7–11].

Электрокардиография (ЭКГ) при МС неспецифична. Более чем у двух третей пациентов с МС диагностированы различные отклонения от нормы. Локализованная и длительная элевация сегмента ST без зубца Q, возможно, патогномонична для инвазии опухоли в миокард [4].

Метастазирование может наблюдаться в виде локального или диффузного поражения, МС могут быть: мелкоузловыми (узелки диаметром 0.1–1.0 см, рассеянные по эпикарду, перикарду, миокарду), наиболее часто встречающимися (74.8%); крупноузловыми (единичные или множественные округлые образования от 2 до 5 см, с четкими границами в перикарде, миокарде или внутрисердечно) (17.6%) и диффузно-инфильтративными – при прорастании множественных метастазов в сердце, лимфатические узлы, клетчатку средостения, плевру и грудину (30%).

Метастатические опухоли могут иметь имплантационное распространение, характерное для опухолей средостения, гематогенное, лимфогенное и внутрипросветное внутрисердечное по нижней полой вене [10–12].

Широкое применение методов мультимодальной визуализации сердца совершило прорыв в своевременной диагностике ПОС [7], меньшие успехи достигнуты в диагностике МС. Несмотря на то что МС встречаются гораздо чаще, чем ПОС, при жизни они диагностируются редко. Главная причина – асимптомное течение метастатического поражения сердца в более 90% случаев [4] или признаки МС неспецифичны и могут имитировать проявления многих других заболеваний сердца, что затрудняет диагностику и лечение, так у 12% онкологических пациентов с единственным клиническим проявлением в виде дискомфорта в области сердца МС были обнаружены только при вскрытии [1].

Первым проявлением МС может стать выпот в полости перикарда или признаки тампонады сердца [10].

Клинически, помимо характерного для онкопатологии паранеопластического синдрома (лихорадка, слабость, утомляемость), МС могут сопровождаться:

- тромбоэмболической симптоматикой;
- гемодинамическими нарушениями (из-за сдавления или обструкции опухолью);
- развитием сердечной недостаточности;
- нарушениями ритма и проводимости (фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, полная атрио-вентрикулярная блокада).

Наиболее типичными симптомами являются одышка, дискомфорт в груди, пресинкопальные или синкопальные состояния [7].

Клинические проявления МС в наибольшей степени зависят от локализации, размера, глубины инвазии в миокард, прорастания в перикард, средостение и легкие. Результаты физикального обследования неспецифичны.

Клинический случай

Пациент М., 69 лет, был госпитализирован в клинику в плановом порядке в связи с тем, что в течение месяца его беспокоили одышка, усталость, перебои в работе сердца, снижение пульса до 28 ударов в минуту, эпизоды пресинкопальных состояний, которые проявлялись внезапным немотивированным кратковременным головокружением с потерей равновесия и быстрым восстановлением. За 11 месяцев до этого у пациента диагностирован нейроэндокринный рак слепой кишки, ему была выполнена правосторонняя гемиколэктомия, также выявлено метастатическое поражение печени, проведено 13 курсов полихимиотерапии (ПХТ) препаратами капецитабин 500 мг и темозоломид 100 мг, последний курс – в феврале 2024 г.

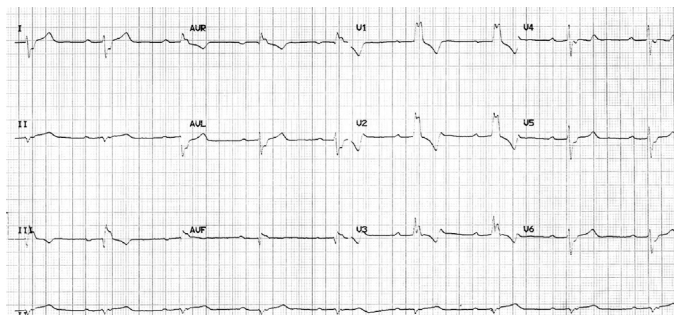


Рис. 1. ЭКГ: ритм синусовый, 51 в минуту. АВ-блокада I степени, PQ 262 мс. Блокада правой ножки пучка Гиса, QT 489 мс, QTc 449 мс

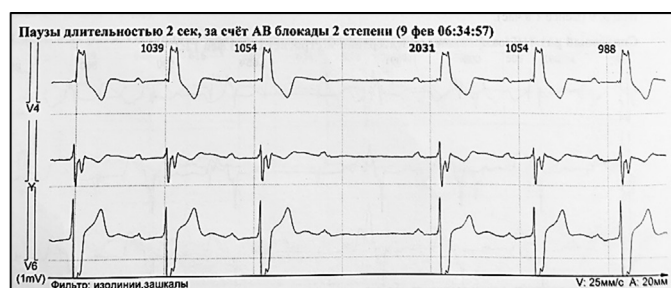


Рис. 2. Суточное мониторирование ЭКГ: АВ-блокада I степени, АВ-блокада II степени Мобитц 1 (с выпадением одного комплекса QRS). Блокада правой ножки пучка Гиса



Рис. 3. ЭХОКГ сердца вдоль продольной оси: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 2.82 см

Сердечно-сосудистый анамнез: пациент около 20 лет страдает гипертонической болезнью, около пяти лет – пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, ожирением второй степени (индекс массы тела – 39,44 кг/м²), регулярно принимал эналаприл 20 мг, ривароксабан 20 мг.

ЭКГ

Полная блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокада I степени (рис. 1).

Суточное мониторирование ЭКГ

Ритм синусовый со средней частотой сердечных сокращений 73, максимальной – 135, минимальной – 52 ударов в минуту.

Постоянно регистрировалась внутрижелудочковая блокада с меняющейся степенью проводимости, АВ-блокада I степени с PQ-интервалом до 323 мс, эпизоды не-

полной АВ-блокады II степени Мобитц 1 (с выпадением одного комплекса QRS), короткие эпизоды АВ-блокады II степени с проведением 2 : 1, всего 586 эпизодов, в т.ч. с проведением 2 : 1 и однократно с выскальзывающим желудочковым комплексом, 14 пауз с длительностью RR-интервала более 2 с, максимальный RR-интервал – 2.3 с (рис. 2).

Единичная наджелудочковая экстрасистолия (14 Ex), в т.ч. блокированная (5) и единичная полиморфная желудочковая экстрасистолия (11 Ex).

На фоне внутрижелудочковой блокады и исходных изменений сегмента ST-T достоверная оценка сегмента ST и интервала QT не представлялась возможной.

Эхокардиографическое исследование

Выявлена значительная асимметрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с толщиной нижней и свободной стенок 1.6–2.0 см.

Максимально гипертрофированный участок миокарда ЛЖ – межжелудочковая перегородка. В диастолу толщина МЖП – 2.8 см, задней стенки ЛЖ – 1.3 см (рис. 3).

Конечно-диастолический размер левого желудочка – 5.0 см. Глобальная сократимость левого желудочка нормальная (фракция выброса 55%). Грубых нарушений локальной сократимости ЛЖ в условиях сниженной эхогенности в визуализируемых отделах не выявлено. Максимальный (конечно-систолический) объем левого предсердия – 92 мл. Максимальный объем правого предсердия – 72 мл.

Общий анализ крови

В общем анализе крови пациента отклонений не выявлено.

Биохимический анализ крови

Повышение высокочувствительного тропонина Т до 0,222 мкг/л (норма до 0,014 мкг/л), С-реактивного белка – до 2,75 мг/л (норма до 1 мг/л). Остальные показатели – в пределах референсных значений.

Коронароангиография

Гемодинамически значимых стенозов не обнаружено. Тип кровоснабжения – правый.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием

Деформация и значительное утолщение МЖП, преимущественно в верхних отделах переднего и среднего сегментов, толщина МЖП – 35–37 мм на протяжении примерно 45 мм (вертикальный размер) (рис. 4). Дополнительное образование в утолщенной части МЖП на бесконтрастных изображениях отчетливо не определяется, однако отмечается неоднородность интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала с двумя участками повышенной интенсивности на T2-взвешенных изображениях (ВИ), округлой формы, диаметром около 2 и 3 см. Определяется также утолщение нижней стенки левого желудочка в базальном сегменте до 18 мм (рис. 5).

После введения контрастного препарата (гадолиний) определяется накопление его в утолщенной части МЖП с распространением на базальный сегмент нижней стенки. Накопление имеет интрамиокардиальный характер,

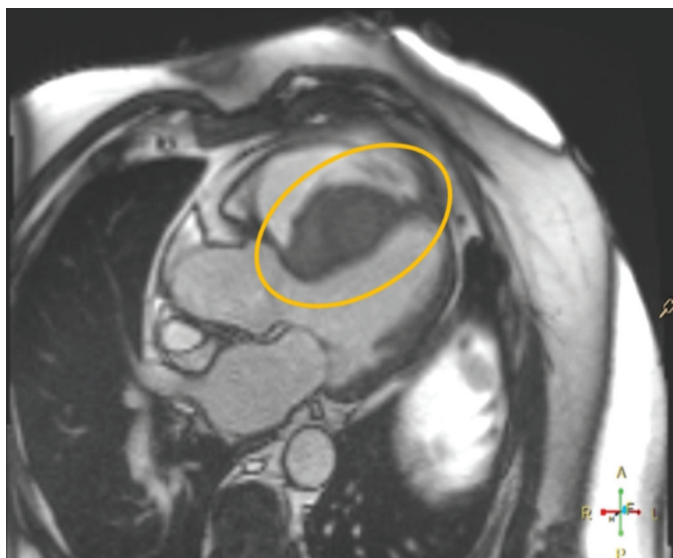


Рис. 4. МРТ сердца с контрастированием: деформация и значительное утолщение МЖП, преимущественно в верхних отделах переднего и среднего сегментов, толщина МЖП 35–37 мм на протяжении примерно 45 мм (вертикальный размер)

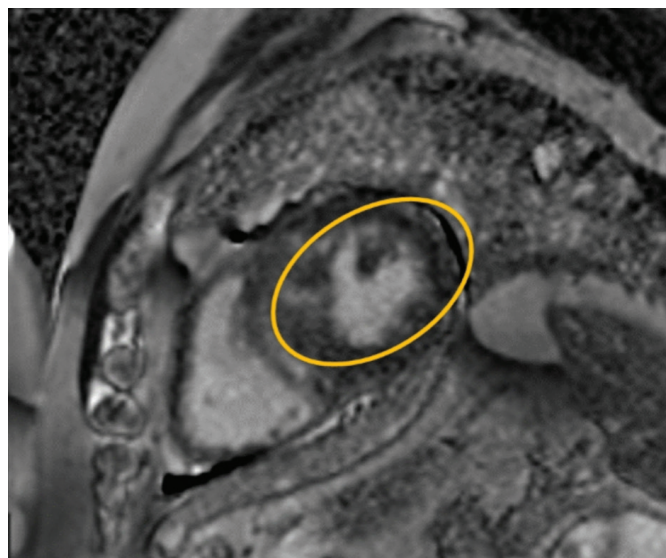


Рис. 6. МРТ сердца с контрастированием: накопление контрастного препарата в утолщенной части межжелудочковой перегородки с распространением на базальный сегмент нижней стенки левого желудочка

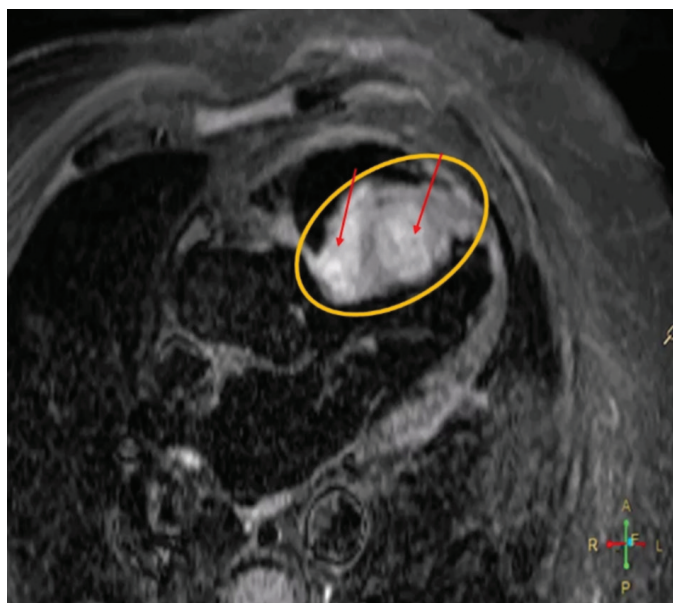


Рис. 5. МРТ сердца с контрастированием: два участка повышенной интенсивности на T2-ВИ, округлой формы, диаметром около 2 и 3 см

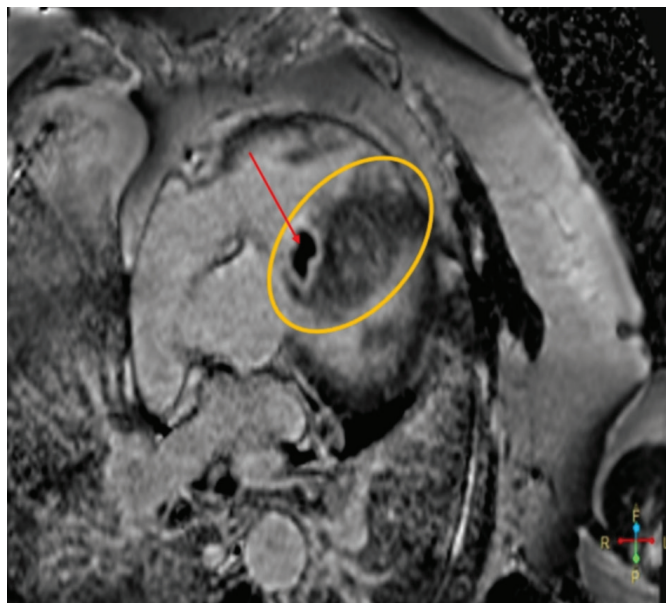


Рис. 7. МРТ сердца с контрастированием: участок кровоизлияния в подострой стадии размером около 18 × 15 мм

занимает большую часть объема этих сегментов миокарда (рис. 6). В среднем сегменте МЖП в центре зоны контрастирования определяется участок, не накапливающий контрастный препарат, размером около 18 × 15 мм, который по характеристикам МР-сигнала может соответствовать участку кровоизлияния в подострой стадии (рис. 7).

Заключение: дополнительное образование в МЖП. Значительное утолщение МЖП с МР-признаками возможной интрамиокардиальной гематомы может быть обусловлено кровоизлиянием в миокард либо в дополнительное образование.

С учетом наличия у больного пресинкопальных состояний, документированных тяжелых нарушений

проводимости (преходящую устойчивую АВ-блокаду II степени второго типа на фоне АВ-десинхронии, проявлявшейся в виде критической АВ-блокады I степени), гипертрофии миокарда ЛЖ более 30 мм, анатомического расположения опухоли в МЖП, связанного с высоким риском развития желудочковых аритмий, в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти пациенту был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор (КВД) (Boston Scientific INOGEN EL ICD DR).

При тестировании КВД нарушений в работе системы постоянной кардиостимуляции не выявлено. При ЭКГ в динамике и при использовании ЭКГ-системы мониторинга «Асторкард-Медитек» регистрировался ритм предсердно-

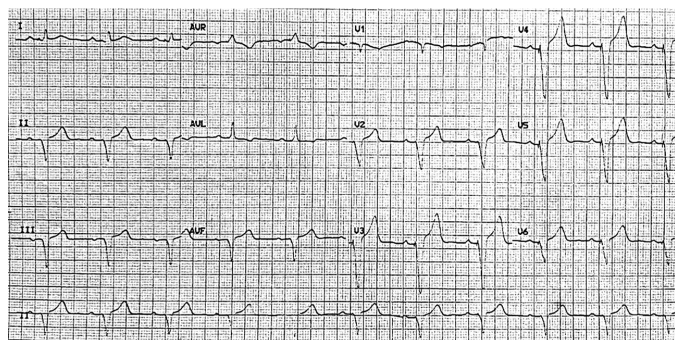


Рис. 8. ЭКГ в динамике после установки КВД: ритм синусный, 63 в минуту. PQ – 178 мс. Электрическая ось отклонена влево вверх. R-зависимая правожелудочковая апикальная стимуляция

желудочковой и R-синхронизированной кардиостимуляции с частотой желудочковых сокращений 60–80 уд./мин, пароксизмальных нарушений ритма сердца не диагностировано (рис. 8).

В стационаре больному была проведена терапия: бисопролол 5 мг утром, валсартан + сакубитрил 50 мг два раза в сутки, розувастатин 20 мг один раз в сутки, ривароксабан 20 мг утром, верошпирон 25 мг утром.

В результате предсердно-желудочковой синхронизации и коррекции медикаментозной терапии у больного прекратились пресинкопальные состояния, уменьшились симптомы сердечной недостаточности, несколько увеличилась толерантность к физической нагрузке.

Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение кардиолога, аритмолога и онколога.

Обсуждение

Отягощенный онкоанамнез (нейроэндокринная опухоль (НЭО) слепой кишки с метастазами в печень) у пациента 62 лет с сердечно-сосудистой патологией (длительный анамнез АГ, ФП) позволил заподозрить МС по данным ЭХОКГ, несмотря на нехарактерную для МС картину (значительная асимметрическая гипертрофия ЛЖ, максимально гипертрофированный участок миокарда ЛЖ–МЖП – 2.8 см), и выбрать правильный диагностический алгоритм, назначив МРТ с гадолинием. При МС поражение МЖП описывается в литературе значительно реже (единичные случаи), чем ЛЖ, правого желудочка и перикарда [1, 6]. Также первичный источник (НЭО) редко метастазирует в сердце и перикард, и только в последнее время с появлением новых методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE для диагностики и повторного стадирования НЭО, стали чаще выявляться МС [13, 14].

Из НЭО наиболее часто метастазируют в сердце опухоли тонкой, слепой (как и в описанном случае) кишки и аппендикса, возраст больных – 57.5–64.0 года, преобладают мужчины [13, 14]. В исследовании М. Liu и соавт. (2021) [13] представлены данные по лечению пациентов ($n = 25$) с НЭО и МС. Почти у половины пациентов была либо одышка (48%), либо учащенное сердцебиение (12%). Клинические проявления варьировали от бессимптомных до тяжелой сердечной недостаточности. Также было установлено, что независимыми факторами неблагоприятного прогноза были метастазы в костях или поджелудочной железе и более чем двукратное повышение уровня NT pro-BNP.

Н. Jann. и соавт. (2010) [14] при оценке клинических проявлений МС у пациентов с НЭО ($n = 44$) установили, что карциноидный синдром (приливы, покраснение лица, диарея, сердцебиение, бронхообструкция) – характерное проявление НЭО, особенно при наличии метастазов в печень, был зарегистрирован только у 64% пациентов. Клинические проявления МС варьировали от бессимптомного течения до остановки сердца.

Таким образом, клинические проявления МС мозаичны – от асимптомного течения, при котором опухоль может быть выявлена только при визуализации, выполненной по иным, не связанным с основным заболеванием сердца причинам, до широкого спектра симптомов, а также шока или внезапной сердечной смерти (ВС). Известно, что частота встречаемости ВС у больных с МС может составлять 11% [12, 15].

Этот редкий случай метастазирования НЭО слепой кишки в межжелудочковую перегородку демонстрирует информативность МРТ сердца для определения объема поражения, точной локализации и характеристики опухоли.

Другой клинический случай иллюстрирует значимость ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике опухолей и МС. У больного с раком предстательной железы, при обследовании ПЭТ/КТ было выявлено НЭО подвздошной кишки, которая и явилась первичной опухолью – источником МС. Случайно выявленное при ПЭТ/КТ, уточненное при ЭХОКГ и верифицированное МРТ с гадолинием образование размером 4 см в передней части межжелудочковой перегородки, с несколькими анэхогенными полостями внутри, было метастазом НЭО [16].

Прогноз метастатических опухолей сердца неблагоприятен. Возникновение МС часто означает, что опухоль перешла в терминальную стадию, поэтому нужно взвесить, принесет ли пациенту пользу продолжение лечения [8]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МС, по данным различных авторов, не превышает 6–12 месяцев. Однако получены данные, что продолжение противоопухолевой терапии после развития МС может значительно продлить выживаемость пациента. В исследовании Z. Lin и соавт. (2023) было продемонстрировано, что при продолжении лечения у больных ($n = 27$) в среднем выживаемость составила 27.33 против 6.6 мес. у больных ($n = 14$), отказавшихся от лечения ($p < 0.001$). При хорошем ответе МС на лечение выживаемость была выше и составила 55.6 против 13.4 мес. у пациентов без ответа на лечение со стороны сердца, но не достоверно ($p = 0.375$). Также в исследовании было показано, что МС и первичные опухоли одинаково реагируют на противоопухолевое лечение [1].

Хирургическая коррекция метастатического поражения сердца направлена на профилактику возможных сердечно-сосудистых осложнений, также улучшается качество жизни данной группы больных, выполняется при жизнеугрожающих локализации и размере МС, ассоциирована с высоким риском, так как даже проведение эндомикардиальной биопсии у больного с МС может, нарушая целостность скомпрометированного миокарда, привести к разрыву миокарда и смерти [17].

В представленном случае хирургическое лечение (имплантация КВД) метастатического поражения сердца являлось паллиативной помощью и было направлено на

первичную профилактику внезапной сердечной смерти у больного с гемодинамически значимой АВ-блокадой.

К сожалению, ввиду отсутствия в настоящее время четких рекомендаций по профилактике внезапной сердечной смерти у пациентов с опухолями сердца, вопрос о дальнейшем хирургическом лечении таких пациентов остается открытым [18, 19]. Требуется разработка алгоритмов ведения, показаний, противопоказаний, сроков и порядков установки КВД в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти по причине развития сложных нарушений ритма сердца, а также дальнейшая оценка прогноза, выживаемости и качества жизни больных с МС [8].

Любое проявление сердечной дисфункции у онкологического больного должно насторожить врача в отношении возможного метастатического поражения сердца, особенно если имеются множественные метастазы в другие органы. Эхокардиография и МРТ являются методами выбора в диагностике МС, а ПЭТ/КТ может способствовать более раннему и частому их выявлению. Лечение МС требует междисциплинарного подхода: сотрудничества кардиологов, онкологов, кардиохирургов и специалистов лучевой диагностики.

Литература

- Lin Z. et al. Clinical features and prognosis of cardiac metastatic tumors // BMC cancer. – 2023. – V. 23. – No 1. – P. 1235. DOI: 10.1186/s12885-023-11733-1.
- Cresti A. et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study // J. Cardiovasc. Med. – 2016. – V. 17. – No 1. – P. 37–43.
- Fernandes F. et al. Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases // Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2001. – V. 76. – P. 235–237. DOI: 10.1590/S0066-782X2001000300006.
- Al-Mamgani A. et al. Cardiac metastases // Int. J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 13. – P. 369–372.
- Bussani et al. Cardiac metastases // J. Clin. Pathol. – 2007. – V. 60. – No 1. – P. 27–34.
- Nova-Camacho L.M. et al. Cardiac metastasis from solid cancers: a 35-year single-center autopsy study // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2023. – V. 147. – No 2. – P. 177–184.
- Tyebally S. et al. Cardiac tumors: JACC CardioOncology state-of-the-art review // Cardio Oncol. – 2020. – V. 2. – No 2. – P. 293–311.
- Lyon A.R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag. – 2022. – V. 23. – No 10. – P. e333–e465.
- Kirkpatrick J.N. et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – T. 43. – No 8. – P. 1412–1419.
- Домницкая Т.М. и др. Эхокардиографическая диагностика опухолей сердца // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 7. – С. 85–92. [Domnitskaya T.M. et al. Echocardiographic Diagnostics of Heart Tumors // Cardiology. – 2021. – V. 61. – No 7. – P. 85–92. In Russian].
- Нечаенко М.А. и др. Диагностика и хирургическая тактика при псевдоопухолевыми объемными образованиями сердца // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 5 (109). – С. 81–87. [Nechaenko M.A. et al. Diagnostics and surgical tactics for pseudotumorous space-occupying lesions of the heart // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – No 5 (109). – P. 81–87. In Russian].
- Петровский Б.В. и др. Первичные опухоли сердца. – М.: Медицина, 1997. – 147 с. [Petrovsky B.V. et al. Primary heart tumors. – M.: Medicine, 1997. – 147 p. In Russian].
- Liu M. et al. Cardiac metastases in patients with neuroendocrine tumours: clinical features, therapy outcomes, and prognostic implications // Neuroendocrinology. – 2021. – V. 111. – No 10. – P. 907–924.
- Jann H. et al. A matter of the heart: myocardial metastases in neuroendocrine tumors // Horm. Metabol. Res. – 2010. – V. 42. – No 13. – P. 967–976. DOI: 10.1055/s-0030-1267204.
- Burazor I. et al. Metastatic cardiac tumors: from clinical presentation through diagnosis to treatment // BMC Cancer. – 2018. – V. 18. – P. 1–9.
- Ciccio C. et al. Multimodality imaging in a rare case of single myocardial metastasis from carcinoid ileal tumor // Circulation: Cardiovasc. Imag. – 2019. – V. 12. – No 10. – P. e009682. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009682.
- Balinski A.M. et al. Metastatic melanoma of the heart: Retrospective cohort study and systematic review of prevalence, clinical characteristics, and outcomes // Cancer Med. – 2023. – V. 12. – No 3. – P. 2356–2367.
- Шляхто Е.В. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2018. – 247 с. [Shlyakhto E.V. et al. National guidelines for determining the risk and preventing sudden cardiac death. – 2nd ed. – Moscow: Medpraktika-M, 2018. – 247 p. In Russian].
- Бокерия Л.А. и др. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – специфическое средство профилактики внезапной сердечной смерти: развитие и стандартизация метода // Неотложная кардиология. – 2018. – № 2. – С. 22–34. [Bokeria L.A. et al. Implantable cardioverter-defibrillators – a specific means of preventing sudden cardiac death: development and standardization of the method // Emergency cardiology. – 2018. – No 2. – P. 22–34. In Russian].

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – РЕДКАЯ ПРИЧИНА НЕПРОХОДИМОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.Н. Северцев^{1,2,3}, В.И. Вечорко^{1,2}, Д.С. Костяев², И.Г. Репин^{4*}, А.В. Коротаев³, В.Д. Аносов^{1,2}, И.З. Китиашвили², Г.И. Крючков¹, А.Д. Джаббарова¹, И.Р. Зюзгина¹, Г.Д. Абдуллаева¹

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 ООО «Международная академическая клиника», Москва

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

THE PRIMARY DUODENAL CANCER – A RARE CAUSE OF GASTROINTESTINAL TRACT OBSTRUCTION

A.N. Severtsev^{1,2,3}, V.I. Vechorko^{1,2}, D.S. Kostjaev², I.G. Repin^{4*}, A.V. Korotaev³, V.D. Anosov^{1,2}, I.Z. Kitiashvili², G.I. Kruchkov¹, A.D. Jabbarova¹, I.R. Zyuzgina¹, G.D. Abdullaeva¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³ LLC «International Academic Clinic – MAK», Moscow, Russia

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

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

Аннотация

Дуоденальную непроходимость (ДН) можно кратко определить как клиническую обструкцию выходного отдела желудка с клиническими проявлениями и рентгенологическими или эндоскопическими признаками постбульбарной обструкции. Обструкции третьей (D3) и четвертой (D4) частей двенадцатиперстной кишки (ДПК) встречаются редко и представляют собой серьезные диагностические и хирургические проблемы, особенно если причина данной ситуации – злокачественное новообразование.

Однако и обструкция двух первых частей ДПК (D1, D2) представляет собой определенную сложность для хирургов. В данном клиническом наблюдении обсужден ряд аспектов этого редкого заболевания и предложены наиболее важные соображения, касающиеся раннего обследования и лечения данных больных. Пациентка 67 лет, женщина с первичной аденокарциномой ДПК, наиболее вероятной этиологией которой является ранее выполненная операция на желчных путях (более 30 лет назад выполнено наложение гепатикодуоденостомы). Опухоль развилась на уровне первого сегмента ДПК. Имевшая место ДН оказалась «ложной» (вероятно, вследствие паратуморального отека), и на фоне проведенной консервативной терапии появилась возможность вместо паллиативного дренирования выполнить большой плановую операцию (радикальную панкреатодуоденальную резекцию с лимфодиссекцией) с последующей адьювантной химиотерапией. Рак ДПК в клинической практике встречается нечасто, и зачастую возникают значительные сложности как в правильной и своевременной постановке диагноза, так и в определении адекватной тактики ведения пациента, что впоследствии может иметь катастрофические последствия.

Ключевые слова: дуоденальная непроходимость, истинная и ложная дуоденальная непроходимость, первичный рак двенадцатиперстной кишки, регионарные лимфатические узлы, операция.

Abstract

Duodenal obstruction (DO) can be briefly defined as clinical obstruction of the gastric outlet with clinical manifestations and radiographic or endoscopic evidence of postbulbar obstruction. Obstruction of the third (D3) and fourth (D4) parts of the duodenum is a rare pathology and pose serious diagnostic and surgical problems, especially if it is caused by a malignant neoplasm. However, both D1 and D2 obstruction also pose a serious challenge for surgeons. Using the described case, the authors discuss several aspects of this rare disease and present the most important considerations for early diagnostics and management of such patients. In the article, the authors present a case of 67 y.o. woman with the primary duodenum adenocarcinoma. Its etiology, most likely, arise from the previous surgery on her biliary tract (hepatico-duodenal anastomosis) more than 30 years ago. The tumor was located at the level of the first segment of the duodenum. Duodenal obstruction turned out to be "false" (probably due to paratumoral edema). After conservative therapy, it was decided to replace palliative drainage by an elective surgery (radical pancreatoduodenal resection with lymph node dissection) followed by the adequate chemotherapy. Duodenal cancer is rather rare in clinical practice, and physicians often face significant difficulties both in correct and timely diagnostics, and in selecting an adequate curative tactics, which further may lead to devastating consequences.

Keywords: duodenal obstruction, "true-false" duodenal obstruction, primary duodenal cancer, regional lymph nodes, surgery.

Ссылка для цитирования: Северцев А.Н., Вечорко В.И., Костяев Д.С., Репин И.Г., Коротаев А.В., Аносов В.Д., Китиашвили И.З., Крючков Г.И., Джаббарова А.Д., Зюзгина И.Р., Абдуллаева Г.Д. Первичный рак двенадцатиперстной кишки – редкая причина непроходимости желудочно-кишечного тракта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 121–126.

Дуоденальную непроходимость (ДН) можно кратко определить как клиническую обструкцию выходного отдела желудка с клиническими проявлениями в виде рвоты желчью и рентгенологическими или эндоскопическими признаками постбульбарной обструкции. Обструкции третьей (D3) и четвертой (D4) частей двенадцатиперстной кишки (ДПК) встречаются редко и представляют собой серьезные диагностические и хирургические проблемы, особенно если причиной данной ситуации является злокачественное новообразование. Однако и при обструкции первых двух начальных отделов ДПК перед хирургами встает серьезный вызов: что делать? В представленном клиническом наблюдении мы обсуждаем ряд аспектов этого редкого заболевания и наиболее важные соображения, касающиеся раннего обследования и лечения данных больных.

Опухоли тонкой кишки из всех злокачественных новообразований органов брюшной полости встречаются крайне редко, всего в 2% случаев. Согласно данным статистических исследований, 50% их локализуется в ДПК. Собственно первичные злокачественные новообразования ДПК встречаются еще реже [1]. Они составляют около 0.3% всех злокачественных новообразований ЖКТ и 25–45% злокачественных новообразований тонкой кишки, за исключением злокачественного поражения фатерова сосочка [2–4]. По данным I. Spira и соавт. (1977), с момента первого описания Hamburger случая рака ДПК в 1746 г. до 1974 г. было зарегистрировано всего 694 случая [4]. Из всех вариантов злокачественных опухолей ДПК по морфологическому признаку в 50–70% является аденокарцинома, в 30% – гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСТ), в 1–3% – нейроэндокринные опухоли. Другие варианты опухоли встречаются крайне редко. Чаще всего (в 62.9% наблюдений) аденокарцинома локализуется в вертикальной части ДПК (во втором сегменте – D2), а именно в окружности большого сосочка. При этом требуется проведение дифференциальной диагностики с опухолями, исходящими из головки поджелудочной железы, дистального отдела общего желчного протока и собственно большого сосочка [5]. В луковице ДПК аденокарцинома локализуется крайне редко (до 1% наблюдений) [6]. Всего, по данным исследования [7], в США за 2014 г. было диагностировано 9160 новых случаев рака тонкой кишки, с уровнем смертности 1210 человек в год, при этом доля аденокарциномы ДПК составляет от 15 до 25% случаев.

Данная патология описывается хирургами в виде единичных наблюдений: большинство авторов сообщают об одном или двух случаях, некоторые представляют 5–20 больных, при том, что они собирались в течение длительных периодов времени, а ряд авторов делают выводы на основании собирательных наблюдений из литературы [8, 9].

Возрастное распределение заболевания приходится преимущественно на пятое и шестое десятилетие [10]. Стандартом считается преобладание мужского пола при злокачественных новообразованиях ДПК [1]. Тем не менее в обзоре [4] у достаточно большой доли больных (71%) выявлено более высокое отношение женщин к мужчинам.

Различные патологии дистального отдела ДПК (как внутренние, так и внешние) могут вызывать признаки дуоденальной непроходимости [11]. Их этиология раз-

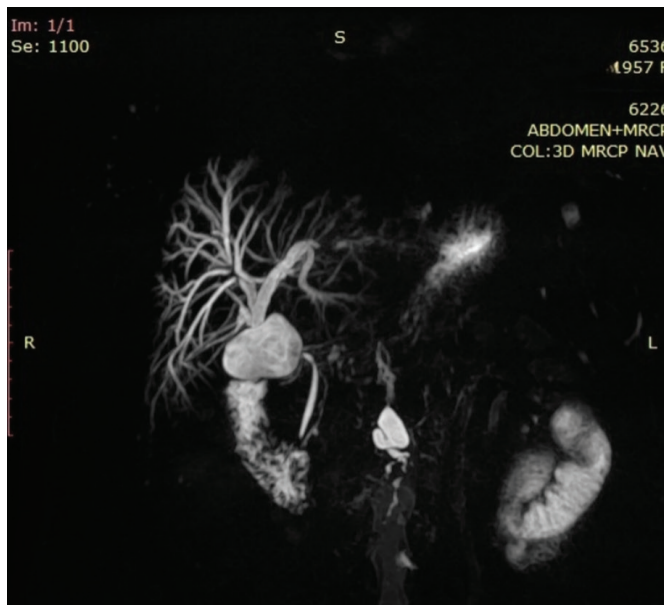


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости, выполненная в предоперационном периоде, у больной раком D1 ДПК

нообразна и существенно различается в зависимости от возраста пациента [12]: атрезия ДПК и кольцевидная поджелудочная железа обычно наблюдаются в младенчестве, тогда как пептические язвы, воспалительные стриктуры и злокачественные новообразования (первичные или вторичные) чаще встречаются у взрослого населения. Неясная симптоматика на ранних стадиях усугубляется тем фактом, что сегменты D3/D4 крайне сложно технически осмотреть при рутинной эндоскопии. В одной из работ (18 больных) у 83% больных при выполнении первичной эндоскопии данных за опухоль получено не было, что привело в дальнейшем к ошибочному диагнозу и позднему выявлению заболевания [13]. Представляем описание больной с дуоденальной непроходимостью на фоне крайне редкой хирургической патологии – первичного рака ДПК с особенностями этиологии – и обсуждение наших подходов к диагностике и лечению. Пациентка дала согласие на публикацию данного материала.

Клинический случай

Пациентка, 67 лет, в течение длительного времени беспокоят диспепсические расстройства, такие как тошнота, чувство горечи во рту. В течение последнего года (2023) отмечала снижение массы тела на 10–13 кг, периодическую рвоту желчью и съеденной пищей. Из анамнеза известно, что в 1990 г. больная перенесла оперативное вмешательство – холецистэктомию, в ходе которой была получена травма холедоха и сформирован гепатикодуоденоанастомоз. В декабре 2023 г. пациентке была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости (рис. 1).

По данным заключения компьютерной томографии: признаки неравномерного утолщения вертикального отдела ДПК, признаки неопластического процесса. При эндоскопии верхних отделов выявлено циркулярное инфильтративно-язвенное образование выходного отдела луковицы ДПК с вовлечением бульбодуоденального перехода и проксимальной части нисходящего отдела с компенсированным стенозом просвета. Дуоденит. Дуо-

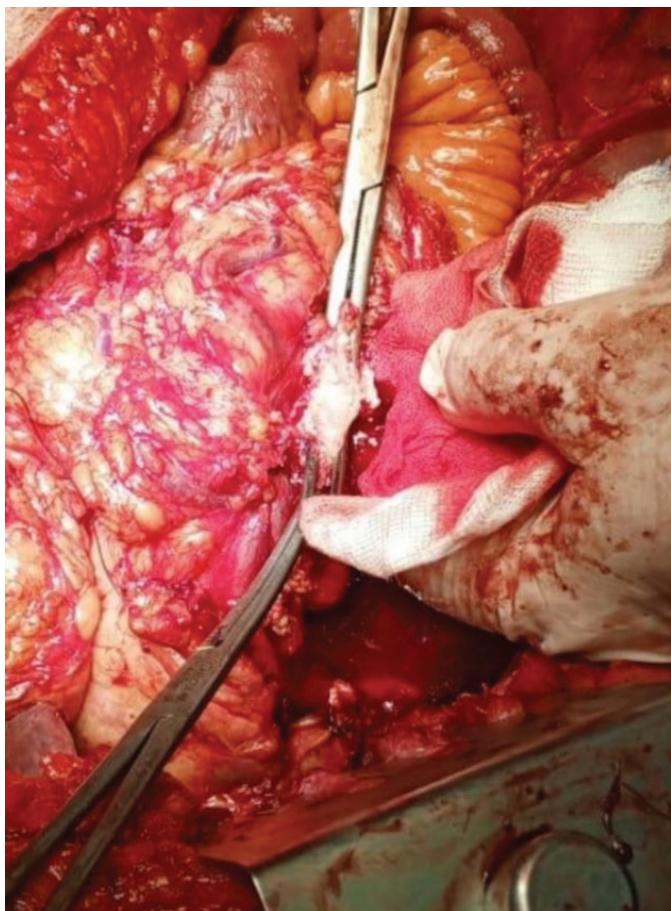


Рис. 2. Интраоперационная лимфодиссекция у больной раком D1 ДПК. Все регионарные лимфатические узлы размерами около 1.5 см и более

денальная непроходимость. Хронический атрофический гастрит (C2 по Kimura – Takemoto) с множественными эрозиями антрального отдела в стадии неполной эпителизации. Выполнена биопсия образования ДПК со следующим заключением: аденокарцинома кишечного типа high-grade. По результатам ПЭТ КТ: определяется опухолевое утолщение стенки вертикального отдела ДПК, с гиперфиксацией радиофармпрепарата, с наличием патологических панкреатодуоденальных, гепатодуоденальных лимфоузлов, лимфоузлов в корне брыжейки тонкой кишки, единичных аортокавальных лимфоузлов. На УЗИ органов брюшной полости свободной жидкости в брюшной полости не выявлено, холедох размером 8 мм, с умеренно выраженными явлениями аэробилии. Другой патологии не выявлено. В лабораторных показателях отклонений не выявлено. Онкомаркеры (CA 19-9, РЭА) в пределах референсных значений.

С учетом признаков дуоденальной непроходимости (высокой непроходимости желудочно-кишечного тракта) было показано оперативное вмешательство в срочном порядке. Принимая во внимание длительность данного процесса, первым этапом лечения было проведение компенсаторного лечения для минимизации осложнений ДН. В течение двух недель были назначены инфузионная терапия, парентеральное питание, антибиотикотерапия. На основании полученных данных (клинических, лабораторных и эндоскопических) о разрешении «ложной» ДН пациентка была подготовлена к плановому оперативному лечению.

Больной было выполнено оперативное вмешательство: гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией. Из особенностей оперативного вмешательства – длительная мобилизация и выделение высокого гепатикодуоденоанастомоза в воротах печени, сформированного более 30 лет назад (длительность – около трех часов из-за состояния тканей, похожих по консистенции на хрящевые). В проекции луковицы ДПК определена опухоль, циркулярно стенозирующая луковицу ДПК, размерами 6 × 5 см, мобильная, без инвазивного роста в окружающие ткани (в т.ч. поджелудочную железу), переходящая на дистальные отделы привратника. Метастатического поражения печени, явлений канцероматоза и асцита не выявлено.

Следует отметить, что на этапе операции на поджелудочной железе данный орган не был изменен, с мягкой текстурой, главным панкреатическим протоком диаметром менее 1 мм на уровне пересечения. Выполнена парааортальная лимфодиссекция. При выполнении лимфодиссекции отмечено, что все регионарные лимфоузлы увеличены визуально в размерах до 1.5 см, а некоторые даже до 2 см (рис. 2).

С использованием прецизионной техники выполнено погружение главного панкреатического протока в просвет тонкой кишки (двухрядный панкреатоеюноанастомоз). С учетом высокой травмы печеночного протока гепатикоеюноанастомоз был сформирован на уровне конfluence долевых печеночных протоков. Общая кровопотеря – минимальная.

Выполнено гистологическое исследование со следующим патолого-анатомическим заключением: низкодифференцированная аденокарцинома ДПК G3 pT3N2 (10/6). Lvi+, Pn-. Края резекции поджелудочной железы, холедоха, желудка, ДПК и сосудов интактны.

На восьмые сутки после операции развился послеоперационный свищ поджелудочной железы, который был излечен консервативно к 24-м суткам. Больная выписана на амбулаторный этап лечения.

Впоследствии больная получила курс химиотерапии по схеме FOLFOX. На настоящее время данных за рецидивирование или прогрессирование заболевания нет (длительность наблюдения – девять месяцев).

Обсуждение

Команда авторов занимается проблемами гепатопанкреатобилиарной зоны начиная с 1984 г. по настоящее время. За указанный период (1984–2024) было достоверно (гистологически подтверждено) диагностировано шесть больных с первичным раком ДПК (включая наблюдение, представленное в данной работе), который клинически проявлялся дуоденальной непроходимостью. Поскольку ясности и четких клинических рекомендаций по диагностике и лечению в тот период (как, впрочем, и сейчас) не было, всем пяти пациентам были выполнены паллиативные шунтирующие вмешательства (операции). Поэтому данное наблюдение представляет значительный интерес как в плане диагностики, так и лечения (с указанием ряда особенностей при этом заболевании).

Этиология

Этиологических факторов и явных предрасполагающих факторов развития рака ДПК не существует, однако полипы несут риск малигнизации. По данным

ряда авторов, примерно в четверти случаев ворсинчатые аденомы ДПК кишки являются злокачественными [4]. Иные доброкачественные полипы (не ворсинчатые аденомы) менее изучены.

Относительно происхождения ДН существует значительное число потенциальных причин у взрослых, наиболее частыми из которых являются новообразования ДПК (доброкачественные и злокачественные, первичные или вторичные), патология поджелудочной железы (тяжелый острый или хронический панкреатит, псевдокисты поджелудочной железы и новообразования поджелудочной железы), патология гепатобилиарной системы (новообразования, синдром Бувере), постбульбарная язвенная болезнь, болезнь Крона, синдром верхней брыжеечной артерии, заболевания забрюшинного пространства [14–16].

В представленном клиническом случае наиболее вероятным этиологическим фактором является формирование патологического соустья между собственно желчным протоком и ДПК у больной более 30 лет назад (патологическое состояние билиарной системы).

Клиническая картина (проявления)

У больных с ДН, независимо от этиологии, наблюдаются разнообразные симптомы, включая раннее насыщение, периодическую рвоту, боль/дискомфорт в эпигастрии, вздутие живота и потерю веса. Эти симптомы перекликаются с основным дифференциальным признаком обструкции выходного отдела (ОВО) желудка, хотя рвота с желчью темно-зеленого цвета является индикатором непроходимости за пределами привратника. Тем не менее отличить ДН от ОВО желудка только на основании симптомов крайне сложно.

В исследовании от 1987 г. (49 больных) наиболее частыми клиническими проявлениями были боль в эпигастрии (94%), рвота (92%) и потеря веса (63%). У большинства этих больных (78%) было выявлено злокачественное заболевание. В исследовании от 1987 г. (30 больных) с доброкачественными причинами ОВО желудка наиболее частыми проявлениями были раннее насыщение (53%) и вздутие живота (50%) [17]. Анамнез и физикальное обследование обычно дает неспецифические данные, что может привести к задержке диагностики и развитию фатальных осложнений [18].

Следует отметить, что между клиническими проявлениями и диагностическими данными существуют значительные противоречия, которые указывают, что при новообразованиях этой зоны существует так называемая ложная непроходимость ДПК [1]. Это связано с отеком тканей этой зоны. В данном клиническом наблюдении мы столкнулись именно с подобной ситуацией. Диагностируемая первоначально эндоскопически непроходимость (что создавало критическую ситуацию для больной с необходимостью выполнения срочной операции) на фоне проведенной консервативной и противовоспалительной терапии привела к возможности отказа от выполнения паллиативной дренирующей операции, позволила отложить экстренную и выполнить радикальную операцию.

В большинстве случаев эндоскопия верхних отделов является методом выбора для выявления конкретной причины и установления диагноза. При ее выполнении возможно решить вопрос о проведении нехирургических манипуляций. Эндоскопическая биопсия часто

позволяет подтвердить или исключить злокачественный характер ДН. Однако рутинные методы биопсии могут иметь низкую чувствительность, особенно если опухоль внепросветная или не затрагивает слизистую оболочку [19]. Таким образом, пациенты с отрицательными первичными биоптатами, но имеющие повышенный риск злокачественных новообразований, должны проходить дополнительные заборы биопсии. Таких больных следует рассматривать как группу повышенного риска, если они старше 50 лет, не имеют в анамнезе язвенной болезни, болезни Крона или имеют семейный анамнез рака желудочно-кишечного тракта [20]. Дополнительная оценка может включать множественные эндоскопические биопсии, эндоскопическое ультразвуковое исследование или диагностическую хирургическую биопсию. При эндоскопических исследованиях должны учитываться данные компьютерной томографии.

Сам по себе рак ДПК – крайне редкая патология. Поэтому при постановке диагноза при эндоскопии следует учитывать и другие редкие поражения этой зоны. Эндоскопическая биопсия малоэффективна для диагностики гастродуоденального туберкулеза; обычно требуются обширные хирургические заборы материала [21]. Также следует помнить, что эндоскопия при синдроме Бувере выявляет провоцирующий опухоль камень только в 70% наблюдений, вероятно, из-за того, что слизистая оболочка покрывает внедренный камень [22].

Лечение ДН определяется основной причиной обструкции. Всем больным следует проводить симптоматическую терапию, включая облегчение симптомов тошноты и рвоты. Большинству больных необходима в течение болезни помощь диетолога (изменения привычек питания, использование добавок, внутривенного питания). Данные подходы позволяют существенно улучшить качество жизни больных и подготовиться к выполнению инвазивных вмешательств.

При дистальных карциномах ДПК всегда стоит выбор между сегментэктомией и более радикальной панкреатодуоденальной резекцией (как более радикальным оперативным вмешательством с лучшим отдаленным онкологическим прогнозом). Большинство хирургов предпочитают панкреатодуоденэктомию как способ минимизировать риск сохранения опухолевой ткани, хотя это, безусловно, приводит к значительно более высокой частоте послеоперационных осложнений и летальности [23]. Тем не менее уже есть работы, показывающие, что менее травматичная сегментэктомия дает статистически эквивалентную отдаленную выживаемость со значительно меньшим числом осложнений. А такие факторы, как вариант опухоли, стадия заболевания, первичная опухоль и ее метастазы (TNM), гистологическая степень дифференцировки опухоли, использование лучевой и химиотерапии, являются более важными и надежными предикторами исхода заболевания, чем собственно вариант резекции [24]. Это позволяет хирургу сделать выбор в пользу более или менее радикальных хирургических вмешательств.

Вопрос возникает также по паллиативному лечению: имеющиеся данные рандомизированных контролируемых исследований позволяют предположить, что, несмотря на сопоставимые преимущества и частоту осложнений, установка стента более предпочтительна по сравнению с наложением гастроеюностомы, так как

приводит к сокращению времени пребывания в стационаре, снижает послеоперационную летальность и способствует более быстрому облегчению имеющейся симптоматики [25]. К сожалению, рецидив симптоматики обструкции значительно чаще развивается после установки стента [26], что делает предпочтительным выполнение гастростомии у больных с вероятным длительным прогнозом для исключения выполнения повторного вмешательства.

Патологическая анатомия

Аденокарцинома на сегодняшний день является наиболее распространенным гистологическим типом первичных злокачественных новообразований ДПК, ее частота составляет от 62 до 83% всех злокачественных новообразований этого органа, что превышает совокупную частоту лимфомы, лейомиосаркомы, карциноида и гастриномы [1, 8].

Рак ДПК может проявляться в одной из трех патологических форм:

Первый тип – *скиррозная форма* рака ДПК, характеризующаяся распространением на толщину стенки ДПК, гистологически – преобладанием стромальных элементов и скудностью клеточных элементов.

Вторая форма новообразований ДПК представляет собой типичный *полипоидный тип*, имеющий тенденцию занимать просвет ДПК. Микроскопически отмечается преобладание клеточных элементов над базовой стромой. Опухоли этой формы имеют сильное кровоснабжение, очень рыхлые, склонны к кровоточивости и часто вызывают сужение просвета и в конечном итоге обструкцию [9]. Наше наблюдение относится к этому патологическому типу, имеющему папиллярно-экзофитный вид (с вовлечением всех слоев стенки).

Третья – *коллоидная форма* рака ДПК, по сравнению с другими формами является фиксированной, локализованной и уплотненной. Микроскопически характеризуется значительной степенью мукоидной дистрофии.

В современной литературе крайне мало информации о метастатической активности рака ДПК. I.A. Spira и соавт. сообщили о поражении регионарных лимфатических узлов у 33% на операции и наличии отдаленных метастазов у двух третей больных на момент постановки диагноза [4]. В нашем наблюдении было отмечено вовлечение 3/5 регионарных лимфатических узлов и отсутствие признаков метастазов по брюшной выстилке, особенно в печени и малом тазу.

Лечение

Панкреатодуоденэктомия считается операцией выбора, однако сегментарная резекция, возможно, предпочтительна при четко локализованных поражениях, в первую очередь при раке дистальной части ДПК. Сегментарная резекция является более безопасной операцией с уровнем летальности 5–8% в сравнении с высокой летальностью после панкреатодуоденэктомии при раке ДПК. Но на данный момент не ясно, способствует ли более радикальная операция улучшению отдаленной выживаемости.

Паллиативные методы лечения показаны при неоперабельности первичного поражения или при наличии обширных и отдаленных метастатических поражений. Операции шунтирования показаны для облегчения

симптомов непроходимости кишечника или желчевыводящих путей.

В настоящее время с помощью лучевой и химиотерапии мало что можно кардинально изменить в лечении злокачественных новообразований ДПК [9], как в качестве основных методов лечения, так и в послеоперационном периоде [2]. Тем не менее попытки проведения как лечебной, так и адъювантной терапии осуществляются [2, 9].

Прогноз

Большинство авторов сообщают о незначительной разнице в показателях выживаемости после обширных операций (например, панкреатодуоденэктомия) и экономных (сегментарных) резекций. I.A. Spira и соавт. сообщили о пятилетней выживаемости 25% при панкреатодуоденэктомии и 20% – при сегментарной резекции [4].

Большинство пациентов умирают от местного роста и неспособности больных самостоятельно питаться, а не от отдаленных метастазов. Поэтому крайне важна ранняя диагностика с выполнением радикального хирургического вмешательства [2].

Средняя выживаемость у больных с раком тонкой кишки составляет от 1 до 2.5 лет [27]. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается единственно возможным методом радикального лечения больных с раком гепатопанкреатодуоденальной зоны. Это технически сложное оперативное вмешательство обладает широким спектром послеоперационных осложнений, в т.ч. летальных. В раннем послеоперационном периоде частота осложнений после ПДР составляет до 47.4%. Также стоит отметить, что такие осложнения, как несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза или послеоперационный панкреатический свищ, не редкие явления (28.6% от всех возможных осложнений) [28]. При возникновении признаков несостоятельности анастомоза или формировании панкреатической фистулы крайне редко прибегают к повторным оперативным вмешательствам; как правило, такое осложнение ведется консервативно [29].

Следует также отметить, что, несмотря на увеличение размеров всех регионарных лимфоузлов визуально до 1.5 см, микроскопически опухолевые клетки (метастатическое поражение) выявлены только в 3/5 из них. Мы считаем, что подобное увеличение размеров, возможно, обусловлено первичными воспалительными изменениями в зоне на фоне «ложной» непроходимости ДПК.

Заключение

Первичный рак ДПК является крайне редкой нозологией. Для выявления заболеваний данной зоны врачам необходимо проводить более углубленное обследование из-за неспецифических жалоб на начальных стадиях заболевания. В настоящее время нет убедительных данных за возможность развития истинной ДН (за исключением, вероятно, терминальной стадии с полным перекрытием просвета ДПК). Несмотря на высокую травматичность операции ПДР, вероятно, ее следует рассматривать как «операцию выбора» даже при наличии диагностированных увеличенных регионарных лимфоузлов. При наличии данных за ДН, вероятно, следует начинать лечение с консервативной терапии, что, возможно, приведет к отказу от паллиативных порочных шунтирующих операций у этих пациентов.

Литература

1. Liemoe K. et al. Primary carcinoma of the duodenum // Surgery, Gynaecology and Obstetrics. – 1980. – No 150. – P. 822–826.
2. Alwmark A. et al. Primary carcinoma of the duodenum // Annals of Surgery. – 1980. – No 191. – P. 13–18.
3. Shaker S. et al. Carcinoma of the duodenum: comparison of surgery, radiotherapy and chemotherapy // Br. J. Surg. – 1973. – V. 60. – P. 867.
4. Spira I.A. et al. Primary adenocarcinoma of the duodenum // Cancer. – 1977. – No 39. – P. 1721.
5. Кригер А.Г. и др. Диагностика и хирургическое лечение опухолей двенадцатиперстной кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 5–13. [Kriger A.G. et al. Diagnosis and surgery of duodenum tumors // Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2019. – No 1. – P. 5–13. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia20190115.
6. Goldner B. et al. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors? // Am. Surg. – 2014. – V. 80. – No 10. – P. 956–959. DOI: 10.1177/000313481408001010.
7. Suh C.H. et al. Diagnosis and management of duodenal adenocarcinomas: a comprehensive review for the radiologist // Abdom. Imaging. – 2015. – V. 40. – No 5. – P. 1110–1120. DOI: 10.1007/s00261-014-0309-4.
8. Armaroli R. et al. Primary malignant tumors of the small intestine: report on 23 cases and review of the literature // Minerva chirurgica. – 1988. – V. 43. – No 18. – P. 1501–1505.
9. Cortese A.F. et al. Primary carcinoma of the duodenum // Cancer. – 1972. – No 29. – P. 1010–1015.
10. Brenner R.L. Primary carcinoma of the duodenum; report of 15 cases // Gastroenterology. – 1955. – No 29. – P. 189–198.
11. Khanna S. Distal duodenal obstruction: a surgical enigma // Indian J. Surg. – 2017. – No 79. – P. 245–253. DOI: 10.1007/s12262-017-1604-4.
12. Serracino-Inglott F. Duodenal webs-no age limit // HPB (Oxford). – 2003. – No 5. – P. 186–187.
13. Kaminski N. et al. Primary tumours of the duodenum // Postgrad. Med. J. – 1993. – No 69. – P. 136–138.
14. Peiris B. et al. Bouveret Syndrome: A Rare Presentation of Gastric Outlet Obstruction // Br. J. Surg. – 2022. – V. 109. Suppl. 6 – P. 543. DOI: 10.1093/bjs/znac269.137.
15. Gandhi S. et al. Rare cause of gastric outlet obstruction // J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. – 2018. – No 8. – P. 84–86. DOI: 10.1080/20009666.2018.1452517.
16. Wickbom G. et al. The man behind the syndrome: Leon Bouveret. The internist who supported surgery // Lakartidningen. – 1993. – No 90. – P. 162–165.
17. Green S.T. et al. Carcinoid tumour presenting as recurrent gastric outlet obstruction: a case of long-term survival // Scott. Med. J. – 1987. – No 32. – P. 54–55.
18. Lim J.E. et al. Superior mesenteric artery syndrome presenting with acute massive gastric dilatation, gastric wall pneumatosis, and portal venous gas // Surgery. – 2003. – No 134. – P. 840–843. DOI: 10.1016/s0039-6060(02)21677-3.
19. Awan A. et al. Gastric outlet obstruction with benign endoscopic biopsy should be further explored for malignancy // Gastrointest. Endosc. – 1998. – No 48. – P. 497–500.
20. Dubois A. et al. Gastric retention in peptic ulcer disease. A reappraisal // Am. J. Dig. Dis. – 1978. – No 23. – P. 993–997.
21. Miner P.B. et al. Intermittent gastric outlet obstruction from a pedunculated gastric polyp // Gastrointest. Endosc. – 1982. – No 28. – P. 219–220.
22. Lau J.Y. et al. Through-the-scope balloon dilation for pyloric stenosis: long-term results // Gastrointest. Endosc. – 1996. – No 43. – P. 98–101.
23. Markogiannakis H. et al. Adenocarcinoma of the third and fourth portion of the duodenum: a case report and review of the literature // Cases J. – 2008. – No 1. – P. 98. DOI: 10.1186/1757-1626-1-98.
24. Cloyd J.M. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – No 22. – P. 573–580. DOI: 10.1245/s10434-014-4020-z.
25. Nagaraja V. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials // J. Gastrointest. Oncol. – 2014. – No 5. – P. 92–98. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.016.
26. Jeurnink S.M. et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review // BMC Gastroenterol. – 2007. – No 7. – P. 18. DOI: 10.1186/1471-230x-7-18.
27. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак тонкого кишечника (C17). Выживаемость больных, медиана выживаемости, выживаемость больных с учетом локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть II // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 17–23. [Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia. Cancer of the small intestine (C17). Survival of patients according to tumor localization, histological pattern and stage of the disease (populations study at the federal district level) // Siberian Journal of Oncology. – 2022. – V. 21. – No 5. – P. 17–23. In Russian]. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-17-23.
28. Ridolfi C. et al. Morphohistological Features of Pancreatic Stump Are the Main Determinant of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy // BioMed Research, International. – 2014. – P. 347–353. DOI: 10.1155/2014/641239.
29. Патютко Ю.И. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 3. – С. 9–14. [Patyutko Yu.I. et al. Different types of pancreatodigestive anastomoses for pancreatoduodenectomy // Annals of HPB Surgery. – 2013. – V. 18. – No 3. – P. 9–14. In Russian].

ОПЫТ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С CLOVES-СИНДРОМОМ

А.С. Гурская¹, С.Н. Зоркин¹, Е.Ю. Дьяконова¹, Р.Р. Баязитов¹, О.Н. Наковкин¹, Е.В. Екимовская¹,
М.А. Сулавко¹, И.В. Карнута¹, А.А. Клепикова¹, М.Г. Вершинина^{1,2}, Ф.С. Пилоян^{*}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

EXPERIENCE OF COMBINED USE OF SURGERY AND TARGETED THERAPY IN A CHILD WITH CLOVES-SYNDROME

A.S. Gurskaya¹, S.N. Zorkin¹, Ye.Yu. Dyakonova¹, R.R. Bayazitov¹, O.N. Nakovkin¹, E.V. Ekimovskaya¹,
M.A. Sulavko¹, I.V. Karnuta¹, A.A. Klepikova¹, M.G. Vershinina^{1,2}, F. S. Piloyan^{*}

¹ The National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

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

*E-mail: fpiloyan@bk.ru

Аннотация

CLOVES-синдром (OMIM#612918) является одним из вариантов PIK3CA-ассоциированных поражений спектра синдромов избыточного роста. Заболевания, относящиеся к спектру синдромов избыточного роста (PROS – PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), являются в настоящий момент малоизученной гетерогенной группой патологических состояний, характеризующихся наличием врожденных липоматозных разрастаний, сосудистых мальформаций, эпидермальных невусов и скелетных аномалий. Свойственный PROS мозаицизм обуславливает широчайший спектр клинических проявлений, затрудняет своевременную диагностику. Оперативное лечение пациентов с диагнозом PROS связано с высокой частотой рецидивов и необходимостью проведения повторных многократных оперативных вмешательств. В представленном клиническом наблюдении молекулярно-генетическое исследование операционного материала позволило подтвердить наличие мутации гена PIK3CA и назначить консервативную терапию ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы – алпелисибом, улучшить качество жизни пациента и избавить его от многократных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: PIK3CA, PROS, избыточный рост, лимфатическая мальформация, сиролимус, алпелисиб, дети.

Abstract

CLOVES syndrome (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal anomalies) is a rare sporadic syndrome that belongs to the diseases of the spectrum of overgrowth syndromes (PROS) and is characterized by the presence of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and skeletal abnormalities. The rarity of the disease, its pathogenesis and tissue mosaicism in children with PROS determine the widest range of clinical manifestations, as well as difficulties in the timely diagnosis of this disease, which can lead to severe complications and disability of the patient. Surgical treatment of children diagnosed with PROS is not radical, which is associated with a high disease recurrence and the need for repeated surgical interventions. In the presented case, a molecular genetic study of the surgical material made it possible to confirm the presence of a PIK3CA gene mutation and prescribe conservative therapy with a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor – alpelisib. This treatment improved the patient's quality of life and saved him from multiple surgical interventions.

Keywords: PIK3CA, PROS, overgrowth, lymphatic malformation, sirolimus, alpelisib, children.

Ссылка для цитирования: Гурская А.С., Зоркин С.Н., Дьяконова Е.Ю., Баязитов Р.Р., Наковкин О.Н., Екимовская Е.В., Сулавко М.А., Карнута И.В., Клепикова А.А., Вершинина М.Г., Пилоян Ф.С. Опыт сочетанного применения хирургического лечения и таргетной терапии у ребенка с CLOVES-синдромом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 127–130.

Введение

Спектр синдромов избыточного роста PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), включающий в себя CLOVES-синдром (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal anomalies), – это группа гетерогенных заболеваний, развивающихся в результате активирующих мутаций гена PIK3CA [1, 2]. В настоящее время в силу редкости данной патологии отсутствуют результаты крупных эпидемиологических исследований, однако описанные в литературе небольшие

серии пациентов позволяют предварительно оценить распространенность заболевания примерно в 1 : 22 000–27 000 живорождений [3].

Причиной развития синдромов избыточного роста являются спонтанные соматические мутации в гене PIK3CA, приводящие к гиперактивации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Патологическая активация внутриклеточного сигнального пути PI3K/Akt/mTOR запускает каскад молекулярных реакций, приводящих к бесконтрольной клеточной пролиферации и избыточному росту тканей [4, 5].

Для поражений, обусловленных мутацией гена *PIK3CA*, характерно формирование генетически неоднородных клеточных популяций, то есть одновременное присутствие клеточных линий с мутантным геном и без такового. Мозаицизм приводит к асимметричному характеру поражения, а также обуславливает широчайший спектр клинических проявлений, с чем связаны трудности в своевременной диагностике данного заболевания, а это, в свою очередь, влечет увеличение риска развития тяжелых осложнений и инвалидизации пациентов [6].

Клинические проявления PROS чрезвычайно разнообразны. Прежде всего для данной патологии характерно наличие гипертрофического роста отдельных областей, в патологический процесс вовлекаются, как правило, жировая, костная, мышечная и нервная ткани. Чаще всего поражаются конечности. Из сосудистых мальформаций для данной группы заболеваний наиболее свойственны аномалии с замедленным кровотоком, такие как венозные и лимфатические. Кожные изменения представлены гиперпигментными пятнами и эпидермальными невусами. Таким образом, в зависимости от вовлеченных тканей и органов в составе PROS выделяют отдельные синдромы, которые имеют врожденный характер и/или проявляются в раннем детском возрасте [7].

В настоящее время продолжается разработка диагностических критериев спектра синдромов избыточного роста [8]:

1. Наличие патогенного варианта гена *PIK3CA*. Однако отрицательный результат теста не исключает диагноза, учитывая выраженный тканевой мозаицизм и сложности с подбором доступного для биопсии материала. Порой требуется проведение неоднократных исследований.
2. Врожденный характер клинических проявлений или ранний дебют заболевания (до одного года).
3. Сочетание двух или более клинических признаков из категории А (избыточное разрастание жировой, мышечной, костной или нервной ткани; наличие сосудистой мальформации; эпидермального невуса) или хотя бы один признак из категории В (крупная изолированная лимфатическая мальформация, гемимегалэнцефалия, эпидермальный невус, себорейный невус, доброкачественный лихеноидный кератоз).

Для подтверждения наличия мутации гена *PIK3CA* необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. В силу характерного для данных мутаций мозаицизма в сыворотке/плазме крови изменений не выявляется, они наблюдаются лишь в пораженных тканях [9], что значительно затрудняет получение материала для лабораторного исследования. Вместе с тем технические ограничения традиционного метода секвенирования по Сэнгеру могут препятствовать верификации генетических отклонений и обуславливать получение ложноотрицательного результата исследования [10]. В связи с этим отсутствие мутаций в гене *PIK3CA* по данным молекулярно-генетического тестирования не исключает диагноз PROS у пациентов с характерными фенотипическими проявлениями [1]. Применение перспективного метода цифровой капельной полимеразной цепной реакции (цкПЦР/ddPCR), обладающего рядом преимуществ перед традиционными методами полимеразной цепной реакции, а именно: высокой точностью и воспроизводимостью результатов, может способствовать более ранней верификации заболевания, в т.ч. при отрицательном результате первичного молекулярно-генетического исследования методом ПЦР, однако в настоящее время в научной литературе не пред-

ставлено достоверных результатов сравнительной оценки данного метода [11].

До настоящего времени лечение пациентов с PROS носило лишь симптоматический характер и заключалось в хирургическом удалении мягкотканых образований и сосудистых аномалий в пределах здоровых тканей, ампутации конечностей, пальцев рук и ног, эмболизации и склерозировании патологических сосудистых образований [12, 13]. Следует отметить, что оперативное удаление объемных образований при PROS не является радикальным. Это обуславливает высокую частоту рецидивов и необходимость проведения повторных многократных оперативных вмешательств.

Поиск новых возможностей, достижения исследований в области молекулярно-генетических основ патогенеза привели к использованию ингибиторов сигнального пути (PI3K/Akt/mTOR): ингибитора mTOR сиролимуса и селективного ингибитора PI3K алпелисиба.

Эмпирическое применение сиролимуса, который используется в комплексном лечении лимфатических мальформаций, показало неоднозначные результаты. V.E.R. Parker с соавт. оценили эффективность и безопасность применения сиролимуса у пациентов с подтвержденным диагнозом PROS. Средний возраст пациентов составил 16 лет. Целевая концентрация препарата в плазме крови в данном исследовании составляла 2–6 нг/мл. Эффективность лечения оценивали спустя 26 недель терапии. Контроль концентрации сиролимуса в сыворотке крови рекомендуется проводить каждые 10–14 дней. Общий объем снижения патологической ткани составил 7.2%, причем сиролимус оказывал наибольшее влияние на активно растущие ткани, особенно с прогрессирующим разрастанием жировой клетчатки [2]. Этот факт позволяет предположить, что, с одной стороны, длительное применение и раннее начало терапии сиролимусом приводит к максимальному результату, а с другой – может способствовать развитию побочных явлений, которые представлены преимущественно инфекционными осложнениями (аппендицит, пневмония, вирусный менингит, целлюлит) и изменениями в лабораторных анализах крови (анемия, нейтропения).

Алпелисиб, селективный ингибитор α -изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K, воздействует на первопричину развития PROS, открывая таким образом новые подходы и возможности в лечении данной сложной категории пациентов. Алпелисиб используется в качестве противоопухолевого средства у взрослых с подтвержденной мутацией гена *PIK3CA* опухолевых клеток [14], однако на сегодняшний день в небольшом количестве публикаций описан опыт положительного клинического результата в ответ на таргетную терапию алпелисибом у пациентов с диагнозом PROS [15–17]. Так, в недавнем ретроспективном исследовании G. Canaud и соавт. EPIK-P1 (NCT04285723) оценивалась безопасность и эффективность применения алпелисиба у детей старше двух лет и взрослых с подтвержденным диагнозом PROS. Препарат назначали перорально в дозировке 50 и 250 мг в сутки соответственно [18]. Спустя 24 недели после начала терапии у большинства пациентов, прошедших полный курс наблюдения и обследования, отмечалось снижение общего объема пораженной ткани на $\geq 20\%$. Положительный клинический результат, независимо от объема поражения, был зарегистрирован у всей исследуемой группы. Наиболее частые нежелательные явления были представлены гипергликемией (12.3%) и афтозными язвами (10.5%), при которых не требовалась преждевременная отмена терапии.



Рис. 1. Внешний вид ребенка до начала терапии (А) и на 24-й неделе терапии (Б)

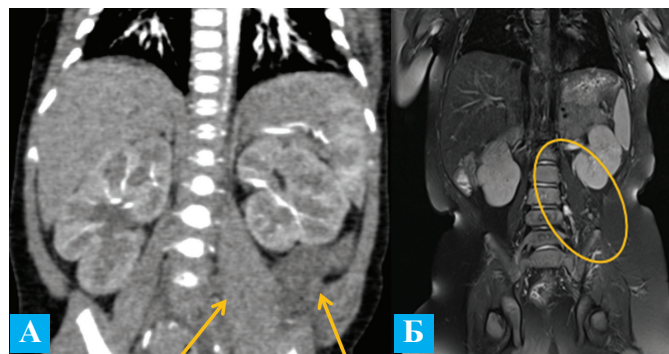


Рис. 3. КТ лимфатической мальформации до начала терапии (А); МРТ-картина спустя 24 недели после начала таргетной терапии (Б)



Рис. 2. Сандалевидная щель стопы и морщинистая кожа подошв

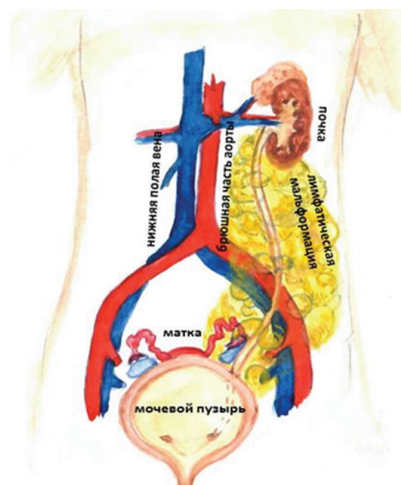


Рис. 4. Синтопия лимфатической мальформации

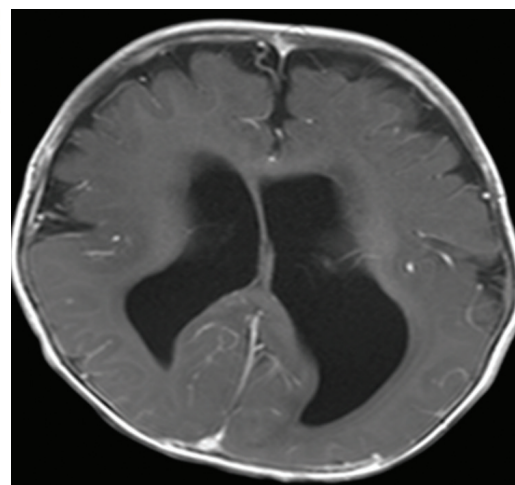


Рис. 5. Множественные пороки развития с асимметричным поражением вещества головного мозга

Клинический случай

Ребенок от четвертой беременности, двух своевременных самостоятельных родов (в анамнезе две замершие беременности в первом триместре). На 21-й неделе гестации, по данным ультразвукографии плода, было выявлено объемное образование брюшной полости размерами около 3×2 см. После рождения выполнено контрольное ультразвуковое исследование, где подтверждено наличие мелкокистозного образования забрюшинного пространства размерами не менее 3.5×2 см. Ребенок дистанционно, с применением телемедицинских технологий, консультирован детским хирургом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее – Центр) и в возрасте одного месяца был госпитализирован в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста Центра.

Разрешение родителей на публикацию материалов клинического случая и фотографий получено.

При осмотре обращало на себя внимание наличие пигментных пятен по типу «кофе с молоком», асимметрии головы, сандалевидной щели обеих стоп и морщинистой кожи подошв (рис. 1 А, 2). Также было отмечено разрастание мягких тканей поясничной и ягодичной областей. По результатам нейросонографии, выявлено расширение боковых желудочков до 8 и 9 мм без сопутствующего неврологического дефицита. По данным мультиспиральной компьютерной томографии, забрюшинно, тесно прилегая к нижнему полюсу левой почки, определялось жидкостное образование общими размерами

около 2.5×4.5 см, нижняя его часть охватывала и прорастала в толщу подвздошно-поясничной мышцы, окружая в т.ч. крупные магистральные сосуды (общую подвздошную артерию и вену). Данная КТ-картина соответствовала лимфатической мальформации (рис. 3 А).

С учетом наличия объемного образования забрюшинного пространства было принято решение об его оперативном удалении. Выполнена лапаротомия косым разрезом в левой подвздошной области. Образование располагалось забрюшинно и было представлено множественными крупными и мелкими кистами с прозрачным соломенно-желтым содержимым. Выполнена интраоперационная биопсия, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (тканевой фрагмент), по результатам которого выявлено, что ткань образования соответствовала лимфатической мальформации. Сложность оперативного вмешательства заключалась в том, что образование имело тонкостенную капсулу, было интимно связано и прорастало в окружающие анатомические структуры, в т.ч. нижний полюс левой почки, левый мочеточник, левую маточную трубу, общие подвздошные артерию и вену (рис. 4). Образование прецизионно и максимально радикально выделено из окружающих структур без нарушения их целостности. В забрюшинное пространство установлен страховочный дренаж. Ранний послеоперационный период протекал гладко, однако на 9-е послеоперационные сутки у ребенка возник эпизод тонико-клонических судорог. На фоне проводимой

терапии судорожный синдром сохранялся. С целью исключения органического поражения головного мозга выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. По результатам данного исследования у пациента выявлено наличие плагиоцефалии, диспластической мегалэнцефалии слева, участков кортикальной дисплазии правой лобной и левой теменной долей, деформации боковых желудочков, вентрикуломегалии (рис. 5).

Принимая во внимание наличие у ребенка лимфатической мальформации забрюшинного пространства, представленные клинические проявления, а также множественный асимметричный характер поражения головного мозга с отсутствием выраженного эффекта от проводимой противосудорожной терапии, заподозрен синдром избыточного роста (PROS).

Ребенок консультирован специалистами ФГАУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Согласно рекомендациям выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлена мутация гена *PIK3CA*. На основании полученных данных и клинической картины ребенку установлен диагноз CLOVES-синдром. На фоне назначенной таргетной терапии отмечена выраженная положительная динамика. Уже на 10-й неделе приема алпелисиба уменьшилась кратность тонико-клических судорог, исчезла гиперпигментация лицевого области (рис. 1 Б). К 24-й неделе отмечено полное купирование судорожного синдрома, сокращение асимметрии тканей в поясничной и ягодичной областях. Также отмечен практически полный регресс остаточных тканей и кистозных полостей в подвздошно-поясничной области, которые не поддавались радикальному хирургическому удалению (рис. 3 Б).

Заключение

Дети с синдромами избыточного роста составляют сложную группу пациентов с вариabельными клиническими проявлениями и потенциальным риском развития жизнеугрожающих осложнений. В настоящее время применение таргетной терапии у пациентов с PROS качественно дополняет хирургическое лечение, позволяя избежать развития грозных осложнений. В нашем клиническом наблюдении своевременно выполненное молекулярно-генетическое исследование операционного материала позволило подтвердить наличие мутации гена *PIK3CA* и назначить консервативную терапию, что улучшит качество жизни пациента и позволит избежать многократных оперативных вмешательств.

Литература

1. Canaud G. et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2021. – V. 16. – No 1. – P. 306. DOI: 10.1186/s13023-021-01929-8.
2. Parker V.E.R. et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum // *Genet Med.* – 2019. – V. 21. – No 5. – P. 1189–1198. DOI: 10.1038/s41436-018-0297-9.
3. Reynolds G. et al. Epidemiology of the disorders of the PIK3CA-related overgrowth spectrum (Pros) // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2023. – V. 31. – No 11. – P. 1333–1336. DOI: 10.1038/s41431-023-01414-9.
4. Keppler-Noreuil K.M. et al. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2016. – V. 172. – No 4. – P. 402–421. DOI: 10.1002/ajmg.c.31531.
5. Hillmann P. et al. PI3K/mTOR Pathway Inhibition: Opportunities in Oncology and Rare Genetic Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20. – No 22. – P. 5792. DOI: 10.3390/ijms20225792.
6. Mirzaa G. et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution // *JCI Insight.* – 2016. – V. 1. – No 9. – P. e87623. DOI: 10.1172/jci.insight.87623.
7. Brioude F. et al. Overgrowth syndromes – clinical and molecular aspects and tumour risk // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – V. 15. – No 5. – P. 299–311. DOI: 10.1038/s41574-019-0180-z.
8. Keppler-Noreuil K.M. et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2015. – V. 167A. – No 2. – P. 287–295. DOI: 10.1002/ajmg.a.36836.
9. Lalonde E. et al. Molecular diagnosis of somatic overgrowth conditions: A single-center experience // *Mol. Genet. Genomic. Med.* – 2019. – V. 7. – No 3. – P. e536. DOI: 10.1002/mgg3.536.
10. Ten Broek R.W. et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: A study of 319 cases // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2019. – V. 58. – No 8. – P. 541–550. DOI: 10.1002/gcc.22739.
11. Hughes M. et al. PIK3CA-vascular overgrowth syndromes: an update // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2020. – V. 32. – No 4. – P. 539–546. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000923.
12. Martinez-Lopez A. et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) // *Clin. Genet.* – 2017. – V. 91. – No 1. – P. 14–21. DOI: 10.1111/cge.12832.
13. Uller W. et al. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2014. – V. 23. – No 4. – P. 208–215. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.013.
14. Markham A. Alpelisib: First Global Approval // *Drugs.* – 2019. – V. 79. – No 11. – P. 1249–1253. DOI: 10.1007/s40265-019-01161-6.
15. Venot Q. et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome // *Nature.* – 2018. – V. 558. – No 7711. – P. 540–546. DOI: 10.1038/s41586-018-0217-9.
16. López Gutiérrez J.C. et al. Alpelisib treatment for genital vascular malformation in a patient with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis (CLOVES) syndrome // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2019. – V. 32. – No 6. – P. 648–650. DOI: 10.1016/j.jpaga.2019.07.003.
17. Garneau A.P. et al. Somatic non-cancerous PIK3CA-related overgrowth syndrome treated with alpelisib in North America // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2021. – V. 99. – No 3. – P. 311–313. DOI: 10.1007/s00109-020-02030-6.
18. Canaud G. et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) // *Genet Med.* – 2023. – V. 25. – No 12. – P. 100969. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100969.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНЪЕКТОРА CO₂ ANGIODROID ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Г.А. Баранов^{1,2}, В.В. Деркач², Д.В. Доспехов^{1,2*}, Ю.В. Червяков³

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ, Москва

² АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ярославль

A CLINICAL EXPERIENCE OF ANGIODROID CO₂ INJECTOR APPLICATION IN ENDOVASCULAR INTERVENTIONS ON THE ARTERIES OF LOWER EXTREMITIES IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

G.A. Baranov^{1,2}, V.V. Derkach², D.V. Dospekhov^{1,2*}, Yu.V. Chervyakov³

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

² Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

*E-mail: dospekhovdv@yandex.ru

Аннотация

Наиболее современным, качественным и результативным методом диагностики заболеваний артерий нижних конечностей является рентгеноконтрастный метод – ангиография с контрастной визуализацией. Большинство пациентов, которые имеют показания к проведению данного исследования, как правило, страдают от сопутствующих заболеваний, чаще всего от сахарного диабета с нефропатией. Йод является основным компонентом контрастных веществ для ангиографических вмешательств и может вызывать нефротоксические эффекты. Углекислый газ используют в качестве альтернативного контрастного препарата, он является биотолерантным веществом, что обеспечивает достаточную визуализацию сосудистого русла. Углекислый газ выводится из организма через легкие и может быть использован у пациентов с любой степенью хронической болезни почек. Основными проблемами применения углекислого газа для ангиографии являются его доставка и дозированная подача в артериальное русло.

Ключевые слова: газовый контраст, почечная недостаточность, карбоксиангиография, контрастная ангиовизуализация, автоматический иньектор, контраст-индуцированная нефропатия.

Abstract

X-ray contrast imaging-angiography – is the most effective, modern and informative technique for diagnosing pathologies in the arteries of lower extremities. Many patients referred to such diagnostics, as a rule, suffer of concomitant diseases, mostly often of diabetes mellitus with nephropathy. Iodine is the main component of contrast agents for angiographic interventions, but it may cause nephrotoxic effects. Carbon dioxide is used as an alternative contrast agent. It is a biotolerant substance which provides sufficient visualization of the vascular bed. CO₂ is excreted from the body through the lungs and can be used in patients with any degree of chronic kidney disease. The main problem for carbon dioxide application during angiographic imaging is its delivery and supplied dosage to the arterial bed.

Keywords: gas contrast, renal failure, carboxyangiography, contrast angiovisualization, automatic injector, contrast-induced nephropathy.

Ссылка для цитирования: Баранов Г.А., Деркач В.В., Доспехов Д.В., Червяков Ю.В. Клинический опыт использования иньектора CO₂ Angiodroid при эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей у пациентов с хронической болезнью почек. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 131–134.

Введение

Результат эндоваскулярного исследования при пораженных артериях нижних конечностей зависит от диагностической эффективности и безопасности вмешательства. Несовершенство ангиографии состоит из рисков, связанных с инвазивностью, необходимой для данного метода обследования, и токсичностью действия контрастного вещества на организм пациента. Наиболее встречаемыми осложнениями являются окклюзия артерий, расслоение и разрыв стенки сосуда [1–4]. Опасность таких осложнений, как нефротоксичность, атероземболизм и гиперчувствительность, состоит в том, что они носят отсроченный

характер. Структурно-функциональное поражение почечного аппарата может наступать вследствие большой концентрации йода и осмолярности контрастного раствора, и поэтому необходимо минимизировать использование йодосодержащих контрастных веществ [5–7]. Для достижения поставленных целей необходимо использовать биометрические субтракционные методы, выбирать локализацию доступа наиболее близко к месту поражения сосуда, а также применять рентгеноконтрастные вещества, не содержащие йод [8–10].

Специфическими требованиями для проведения рентгеноконтрастной манипуляции без применения йодосодержа-

сих контрастных веществ являются: стерильная медицинская двуокись углерода; оборудование, которое позволяет делать необходимую частоту кадров (не менее трех кадров в секунду) при проведении исследования; наличие DSA-режима; надежная фиксация исследуемой зоны для обеспечения неподвижности зоны интереса [11–12]. Углекислый газ является биотолерантным веществом, поэтому не вызывает реакций гиперчувствительности и при этом не уступает по качеству визуализации сосудистого русла йодосодержащим контрастным веществам [13–15].

Отсутствие нефротоксического и аллергического эффектов достигается благодаря выведению двуокиси углерода естественным путем, при помощи альвеол легочной ткани, что делает этот способ привлекательным для применения у пациентов с любой степенью хронической болезни почек и азотемией, вызванной повышенным содержанием креатинина в крови, а также у пациентов с сахарным диабетом, гипо- или гиперфункцией щитовидной железы. Безопасность, удобство и скорость проведения манипуляции достигается вследствие автоматического инъектора CO₂ Angiodroid с пакетом специальных программ. Благодаря применению автоматического инъектора углекислого газа снижается степень дискомфорта для пациента, так как плавность введения инъекций и контроль давления обеспечивают практически полное исчезновение болевого синдрома [16–19].

Аппарат для автоматических инъекций двуокиси углерода типа Angiodroid позволяет достигать быстрой и безболезненной доставки углекислого газа при проведении карбоксиангиографии артерий нижних конечностей [20]. По данным, предоставленным международными клиническими рекомендациями в 2019 г., при лечении критической ишемии нижних конечностей (КИНК) возможно применение двуокиси углерода в случаях наличия сопутствующих заболеваний, течение которых может осложниться от введения контрастного вещества, содержащего йод. Известно, что йодосодержащим растворам обычно отдают предпочтение в связи с лучшей визуализацией артерий по сравнению с CO₂-ангиографией. Однако при работе с пациентами со множеством сопутствующих заболеваний и высоким риском нефропатии следует применять «газовые» контрасты [1, 2, 20, 21].

В отделении сердечно-сосудистой хирургии на базе Центра эндохирургии и литотрипсии накоплен опыт проведения 88 карбоксиангиографий артерий нижних конечностей у пациентов с КИНК.

Цель исследования – оценка результатов карбоксиангиографий нижних конечностей у больных с КИНК с использованием автоматического инъектора углекислого газа Angiodroid.

Материалы и методы

В 2024 г. было проведено 88 рентгенохирургических вмешательств с применением в качестве контрастного вещества углекислого газа: 56 диагностических карбоксиангиографий и 32 лечебных реваскуляризирующих вмешательства пациентам с КИНК и стеноотическо-окклюзионными поражениями артерий бедренно-подколенно-стопного сегментов, у которых риск йод-индуцированных нефропатий был оценен как высокий.

Следует указать, что контраст-индуцированная нефропатия может развиваться при использовании даже небольших доз контрастных веществ, особенно у пациентов с уже существующими факторами риска (предшествующая почечная недостаточность или диабет). Однако точное минимальное количество контраста, способное вызвать нефропатию, может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей

пациента и типа контрастного вещества. В некоторых случаях, описанных в исследовании, при необходимости получения убедительного изображения в требуемой проекции применяли до 20 мл (объем стандартного шприца) йодосодержащего контраста [1, 15, 21, 22].

В исследовании использовали автоматический инъектор CO₂ Angiodroid и интродьюсер 5–6F. Ангиографическую съемку проводили с использованием системы DSA и программного обеспечения CO₂ Special Phillips. Интервенции выполняли по технологии ACDA (automated & safe CO₂ angiography – 0 iodine).

Результаты

Оценку результатов проводили по трем категориям:

- эффективный результат – оперативное вмешательство и/или диагностическая манипуляция прошли успешно без использования йодосодержащих контрастных препаратов;
- эффективность частичная – оперативное вмешательство и/или диагностическая манипуляция прошли успешно, однако при проведении их потребовалось использование до 20 мл йодосодержащих контрастных препаратов;
- отсутствие результата – оперативное вмешательство и/или диагностическая манипуляция, при проведении которых было использовано более 20 мл йодосодержащих контрастных препаратов.

При проведении диагностической карбоксиангиографии (n=56) эффективный результат был достигнут у 48 (85.7%) пациентов, частичная эффективность – у 8 (14.3%) пациентов, отсутствие результата в изучаемой группе отмечено не было.

При выполнении реваскуляризирующих рентгенэндохирургических вмешательств с контрастированием артерий углекислым газом (n=32) эффективный результат достигнут у 29 (90.6%) больных, частичная эффективность – у 3 (9.4%) пациентов, так как при проведении вмешательства потребовалось использование до 20 мл йодосодержащих контрастных препаратов. Отсутствие результата, то есть случаев, когда применяли более 20 мл йодосодержащих контрастных препаратов, отмечено не было (табл. 1).

Во всех случаях введения малого количества (до 20 мл) йодосодержащего контрастного вещества признаков контраст-индуцированной нефропатии не было выявлено.

Клинический случай

Пациентка Ф., 69 лет, считает себя больной два месяца, испытывает боль в состоянии покоя в правой нижней конечности. Сахарный диабет второго типа (СД 2) в течение 18 лет. Клинически и по УЗИ выявлена окклюзия правой поверхностной бедренной артерии (рис. 1). Выполнена карбоксиангиография, реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование поверхностной бедренной артерии справа (рис. 2–5).

Обсуждение

В гибридных операционных и в отделениях соответствующего профиля при выполнении эндоваскулярных диагностических

Таблица 1

Результаты применения карбоксиангиографий

Оценка эффективности	Эндоваскулярные вмешательства	
	Диагностика (n = 56)	Реваскуляризация (n = 32)
Результат достигнут	48 (85.7%)	29 (90.6%)
Частичный результат	8 (14.3%)	3 (9.4%)
Отсутствие результата	–	–

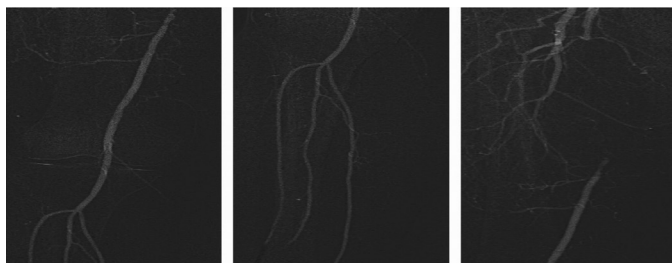


Рис. 1. Селективная карбоксиангиография правой нижней конечности с ACDA Angiodroid. Интродьюсер 11 см – 6F, объем 30 мл, P=180 мм рт. ст., ангиокомплекс Philips Allura FD20, режим CO₂ special

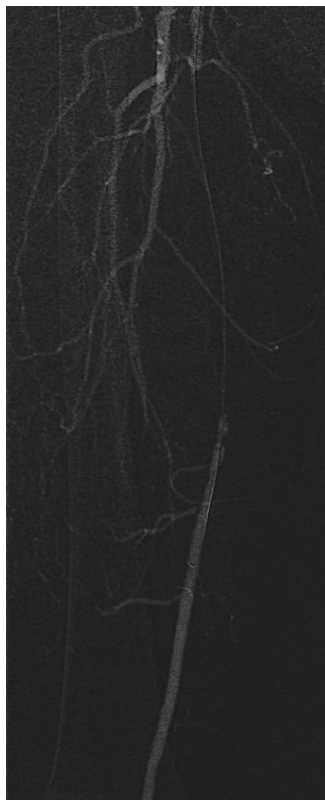


Рис. 2. Проводник 0.018 проведен за зону поражения правой поверхностной бедренной артерии

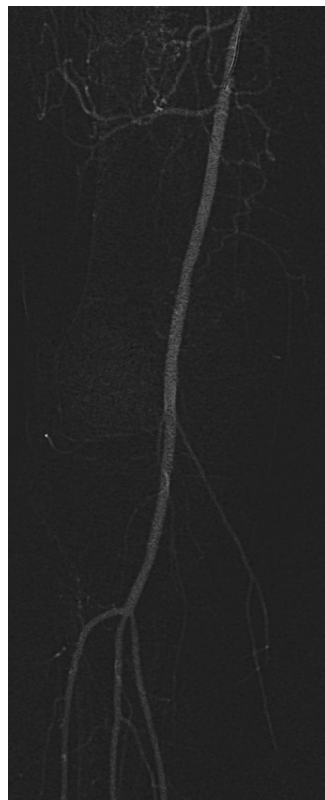


Рис. 3. Контрольная карбоксиангиография просвета поверхностной бедренной артерии после ангиопластики

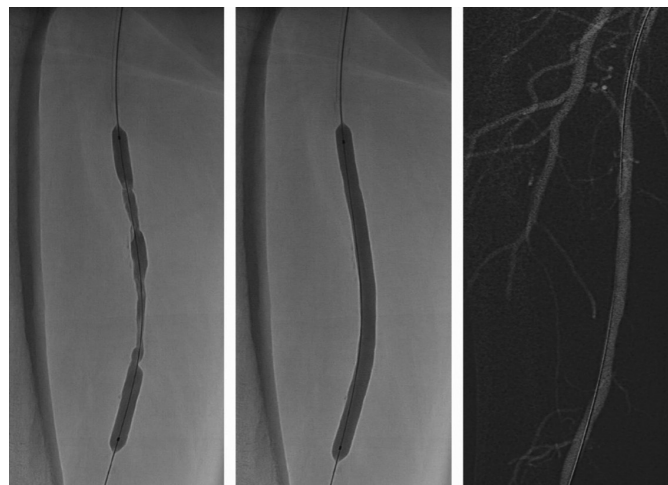


Рис. 4. Баллонная ангиопластика зоны поражения правой поверхностной бедренной артерии: определяются признаки диссекции проксимальной части поверхностной бедренной артерии; в зону поражения имплантирован стент

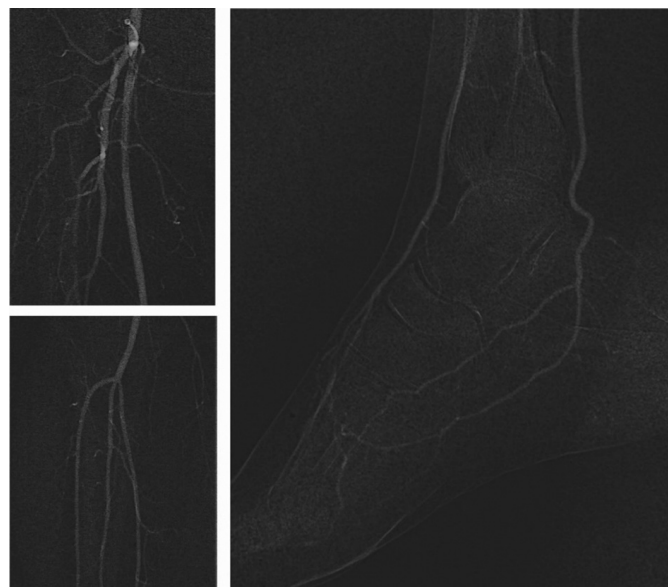


Рис. 5. Контрольная карбоксиангиография после имплантации стента в проксимальную часть поверхностной бедренной артерии справа: артерии бедра, голени и стопы контрастируются на всем протяжении. Использован ангиокомплекс Philips Allura, режим CO₂ special

и оперативных вмешательств до настоящего времени мало используется или не применяется вовсе метод контрастирования при помощи углекислого газа [1, 2, 21].

Считается, что это связано с невозможностью обеспечения высокого качества ангиографического изображения с использованием углекислого газа в сравнении с йодосодержащими контрастными препаратами. Невозможность полноценной замены йодосодержащих препаратов на препараты на основе CO₂ также связывают с дефицитом бюджета, недостаточной информированностью и недостатком подготовленных кадров для работы с новейшими технологиями. Следует отметить, что методика «ручного» введения CO₂, используемая в некоторых клиниках, сопряжена со многими рисками, в т.ч. с некорректным введением доз и продолжительностью данной процедуры [1, 2, 23].

Двуокись углерода может быть использована при выполнении манипуляций диагностического и лечебного профиля ниже паховой складки в основном в двух случаях:

- на нескольких фазах оперативного вмешательства может быть предусмотрена замена йодосодержащего контрастного препарата на двуокись углерода с целью минимизации применения йодного контраста;
- если предполагается на всех этапах операции полное вытеснение йодового компонента контрастного вещества с заменой на диоксид углерода [12, 21, 23, 24].

На основании изученной информации и собственного опыта необходимо выбирать способ контрастирования сосудистого русла в пользу применения углекислого газа с учетом выраженности проявлений хронической почечной недостаточности и оценки рисков развития послеоперационных осложнений, связанных с рисками контраст-индуцированной нефропатии. Использование метода рентгеноконтрастного исследования с применением диоксида углерода в описанных наблюдениях показало его достаточную диагностическую эффективность при отсутствии нежелательных и побочных эффектов.

Заключение

Автоматические инъекторы могут повысить качество визуализации с гарантией безопасности и минимизации осложнений при рентгеноконтрастной ангиографии.

У пациентов с окклюзионно-стенотическими повреждениями бедренно-подколенного сегмента рационально применять альтернативную карбоксиангиографию.

Внедрение нового вида малотравматичного эндоваскулярного исследования позволит снизить риск негативного влияния йодосодержащих препаратов на почечную функцию и выполнять рентгеноконтрастные вмешательства пациентам с хронической болезнью почек на любой стадии, с почечным трансплантатом, сахарным диабетом, реакциями сенсибилизации на йод.

Необходимо продолжать накопление материала по внедрению и совершенствованию рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в клиническую практику с применением карбоксиангиографии в случае невозможности использования йодосодержащих рентгеноконтрастных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Conte M.S. et al. Corrigendum to "Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischaemia" // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2020. – V. 60. – No 1. – P. 158–159. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.04.033.
- Проект клинических рекомендаций: Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) от 2023 года. [Draft. Clinical recommendations: Critical ischemia of the lower extremities (KINK) from 2023. In Russian]. URL: <https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/?ysclid=m1wiv7n2ky811188262>.
- Шиповский В.Н. и др. Карбоксиангиография – новый вид контрастирования в ангиографической практике. Первый клинический опыт // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16. – № 4. – С. 73–81. [Shipovsky V.N. et al. Carboxyangiography – a new type of contrast in angiographic practice. The first clinical experience // Angiology and vascular surgery. – 2010. – V. 16. – No 4. – P. 73–81. In Russian].
- Gahlen J. et al. Carbon dioxide angiography for endovascular grafting in high-risk patients with infrarenal abdominal aortic aneurysms // J. Vasc. Surg. – 2001. – V. 33. – No 3. – P. 646–649. DOI: 10.1067/mva.2001.111746.
- Burko H. et al. Renewed interest in gases for contrast roentgenography // Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. – 1967. – V. 99. – No 3. – P. 645–659. DOI: 10.2214/ajr.99.3.645.
- Cronin P. et al. Carbon dioxide angiography: a simple and safe system of delivery // Clinical Radiology. – 2005. – V. 60. – No 1. – P. 123–125. DOI: 10.1016/j.crad.2004.05.005.
- Mascoli C. et al. Standardization of a carbon dioxide automated system for endovascular aortic aneurysm repair // Ann. Vasc. Surg. – 2018. – V. 51. – P. 160–169. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.01.099.
- Scalise F. et al. Automated carbon dioxide digital angiography for lower-limb arterial disease evaluation: safety assessment and comparison with standard iodinated contrast media angiography // J. Interv. Cardiol. – 2015. – V. 27. – No 1. – P. 20–26.
- Максимов А.В. и др. Опыт применения двуокиси углерода в ангиографии // Практическая медицина. – 2015. – Т. 89. – № 1. – P. 97–100. [Maksimov A.V. et al. The experience of using carbon dioxide in angiography // Pract. Med. – 2015. – V. 89. – No 1. – P. 97–100. In Russian].
- Shaw D.R., Kessel D.O. The current status of the use of carbon dioxide in diagnostic and interventional angiographic procedures // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2006. – V. 29. – No 3. – P. 323–331. DOI: 10.1007/s00270-005-0092-2.
- Ali M. et al. Safety and effectiveness of carbon dioxide contrast medium in infra-inguinal endovascular interventions for patients with chronic threatening lower limb ischemia and renal impairment: a multicentric trial // J. Endovasc. Ther. – 2024. – V. 31. – No 5. – P. 772–783. DOI: 10.1177/15266028231159241.
- Back M.R. et al. Angiography with carbon dioxide (CO₂) // Surg. Clin. North. Am. – 1998. – V. 78. – No 4. – P. 575–591. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70335-2.
- Bettmann M.A. et al. Carbon dioxide as an angiographic contrast agent. A prospective randomized trial // Invest. Radiol. – 1994. – V. 29. – No 2. – P. 45–46. DOI: 10.1097/00004424-199406001-00016.
- Caridi J.G. et al. Carbon dioxide digital subtraction angiography (CO₂ DSA): a comprehensive user guide for all perators // Vasc. Dis. Manag. – 2014. – V. 11. – No 10. – P. 221–256.
- Ghumman S.S. et al. Contrast induced-acute kidney injury following peripheral angiography with carbon dioxide versus iodinated contrast media: a meta-analysis and systematic review of current literature // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2017. – V. 90. – No 3. – P. 437–448. DOI: 10.1002/ccd.27051.
- Corazza I. et al. Automated CO₂ angiography: Injection pressure and volume settings // Med. Eng. Phys. – 2020. – V. 80. – P. 65–71. DOI: 10.1016/j.medengphys.2020.03.007.
- Yang X. et al. Carbon dioxide in vascular imaging and intervention // Acta Radiol. – 1995. – V. 36. – No 4. – P. 330–337.
- Weaver F.A. et al. Carbon dioxide digital subtraction arteriography: a pilot study // Ann. Vasc. Surg. – 1990. – V. 4. – No 5. – P. 437–441. DOI: 10.1016/S0890-5096(07)60067-3.
- Mendes C. de A. et al. Endovascular revascularization of TASC C and D femoropopliteal occlusive disease using carbon dioxide as contrast // Einstein (Sao Paulo). – 2016. – V. 14. – No 2. – P. 124–129. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3661.
- Sharafuddin M.J. et al. Current status of carbon dioxide angiography // J. Vasc. Surg. – 2017. – V. 66. – No 2. – P. 618–637. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.03.446.
- Young M. et al. Carbon Dioxide Angiography // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. – P. 312.
- Rundback J.H. et al. Contrast-induced nephropathy // J. Vasc. Surg. – 2015. – V. 54. – No 2. – P. 575–579. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.047.
- Mendes C. de A. et al. Carbon dioxide contrast medium for endovascular treatment of ilio-femoral occlusive disease // Clinics (Sao Paulo). – 2015. – V. 70. – No 10. – P. 675–679. DOI: 10.6061/clinics/2015(10)03.
- Затевахин И.И. и др. Диагностика и эндоваскулярное лечение артериальной недостаточности нижних конечностей. – М.: РАИ, 2019. – С. 244. [Zatevakhin I.I. et al. Diagnosis and endovascular treatment of arterial insufficiency of the lower extremities. – Moscow: RAS, 2019. – P. 243. In Russian].

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ)

И.А. Редько^{1*}, В.Г. Пасько¹, И.И. Радыш¹, С.В. Журавлёв¹, В.В. Бояринцев^{2,3}

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

² Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ, Москва

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

HIP REPLACEMENT IN FEMORAL NECK FRACTURES IN ELDERLY PATIENTS (ISSUES OF SURGICAL TREATMENT AND EARLY REHABILITATION)

I.A. Redko^{1*}, V.G. Pasco¹, I.I. Radysh¹, S.V. Zhuravlev¹, V.V. Boyarintsev^{2,3}

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

² Main Medical Office of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

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

*E-mail: redkoi@list.ru

Аннотация

Представлен опыт лечения 146 больных (из них 28% составили мужчины) старческого возраста (72.6%) и долгожителей (27.4%) с переломами шейки бедра, описана наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология в данной возрастной группе, подробно рассматриваются предоперационное и послеоперационное лечение и реабилитация. Операция 45 (30.8%) пациентам выполнена в течение одних-двух суток после поступления, остальным – в сроки позже трех суток (от трех до 14 дней), после лечения сопутствующих заболеваний и стабилизации состояния. Всем пациентам для эндопротезирования тазобедренного сустава применяли передненаружный доступ и тотальные бесцементные эндопротезы. Осложнениями в раннем послеоперационном периоде были: вывих головки эндопротеза сустава – у восьми, дислокация чашки эндопротеза – у трех, парез малоберцового нерва – у одного пациента. При позднем начале хирургического лечения у 39 (26.7%) пациентов часто отмечались осложнения гипостатического характера (пневмонии, динамическая кишечная непроходимость, нарушения мочеиспускания). Тромботические осложнения имели место у 13 (8.9%) пациентов, тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) – у 4 (2.74%) пациентов, двое из которых умерли. Послеоперационная госпитальная летальность составила 1.37% и была связана с ТЭЛА.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, старческий возраст, долгожители.

Abstract

The authors present their experience of treating 146 patients (male – 28%) of old age (72.6%) and senile age (27.4%) with femoral neck fractures. They describe the most common concomitant pathologies in this age group and discuss details of preoperative and postoperative treatment and rehabilitation. 45 patients (30.8%) were operated on within 1–2 days after admission; the rest – after 3 days (from 3 to 14 days) when their concomitant diseases were treated and patient's condition was stabilized. All patients had hip arthroplasty with anterior-external access and total cementless endoprotheses. Complications at the early postoperative period: 8 patients – dislocation of joint endoprosthesis head; 3 – dislocation of endoprosthesis cup; 1 – paresis of peroneal nerve. With the late onset of surgery, 39 (26.7%) patients had hypostatic complications (pneumonia, dynamic intestinal obstruction, urination disorders). Thrombotic complications developed in 13 patients (8.9%), pulmonary thromboembolism (PTE) – in 4 (2.74%), of whom 2 died. Postoperative hospital mortality was 1.37 % and was associated with PTE.

Keywords: hip replacement, old patients, senile patients.

Ссылка для цитирования: Редько И.А., Пасько В.Г., Радыш И.И., Журавлёв С.В., Бояринцев В.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава при переломах шейки бедренной кости у пациентов старческого возраста (вопросы хирургического лечения и ранней реабилитации). *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 135–137.

Переломы шейки бедренной кости составляют от 2.5 до 5.2% от всех переломов костей конечностей. В конце прошлого века во всем мире ежегодно регистрировалось около 1 млн таких переломов, а к 2050 г. ожидается рост до 3 млн. Общее старение и остеопороз являются одной из ведущих причин переломов шейки бедренной кости у лиц старшей возрастной группы. Консервативное лечение этих переломов вследствие развития осложнений в 90% приводит к летальному исходу в ближайшие месяцы после травмы. Различные виды остеосинтеза не дают

положительный результат. Эндопротезирование считается самым эффективным методом лечения и операцией выбора для лиц старческого возраста с переломами шейки бедра, позволяющим восстановить функцию конечности, активизировать пациента, вернуть привычное качество жизни.

За период 2018–2023 гг. в отделении травматологии и ортопедии ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ прошли лечение 237 пациентов с переломами шейки бедра, которым выполнено первичное эндопротезиро-

вание тазобедренного сустава для восстановления функции проксимального отдела бедра.

Более половины больных (146 человек, 62%) были старческого возраста и долгожители, мужчины составили 28%. 106 (72.6%) человек были в возрасте от 75 до 90 лет, 40 (27.4%) человек – старше 90 лет. Самому пожилому оперированному пострадавшему был 101 год.

Основной проблемой при лечении больных старческого возраста является наличие у них сопутствующей патологии, около 90% прооперированных нами пациентов имели хронические сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь – 83%; последствия нарушений мозгового кровообращения с неврологическими отклонениями разной степени – 60%; аритмии – 30%; обширные инфаркты миокарда в анамнезе и ишемическая кардиомиопатия с недостаточностью кровообращения – 20%. 48% больных имели нарушения обмена (ожирение, истощение), 29% – сахарный диабет.

Противопоказаниями к эндопротезированию тазобедренного сустава у лиц пожилого возраста считали тяжелые сопутствующие заболевания и состояния: инсульт, пневмония, психоз, инфаркт миокарда, генерализованная инфекция, воспаление тканей в области планируемой операции, хроническая декомпенсированная сердечно-легочная и почечная недостаточность (выше III степени). Кроме того, учитывали желание и настроенность пациента на операцию и активную физическую реабилитацию.

Интенсивную подготовку больных к операции проводили в отделении анестезиологии и реанимации для обеспечения возможности проведения операции в наиболее ранние сроки. Особое внимание уделяли повышению функциональных резервов жизненно важных систем организма.

Всем больным выполняли следующие исследования: эхокардиографию, развернутую коагулограмму, агрегационную способность тромбоцитов, функцию внешнего дыхания.

План лечения включал многоуровневое обезболивание с применением методик регионарной анестезии.

Для повышения ударного объема и сердечного выброса использовали фосфокреатин.

Бета-адреноблокаторы отменяли за сутки перед операцией, так как они усугубляют брадикардию, вызываемую спинномозговой блокадой, блокируют эффект адреналина, который может потребоваться во время анестезии. При необходимости проводили ритм-урежающую терапию. Для лечения артериальной гипертензии использовали внутривенно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), альфа-адреноблокаторы (урапидил), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), препараты центрального действия (моксонидин). Для повышения дыхательных резервов использовали бронхолитики. При анемии проводили трансфузию эритроцитарной взвеси для повышения гемоглобина до 90–100 г/л. Особого внимания требовала коррекция гемостаза. Отменяли антикоагулянты, дезагреганты, если не было абсолютных противопоказаний. В особых случаях сохраняли прием клопидогреля или применяли короткодействующие гепарины. Факторы свертывания крови восполняли трансфузией плазмы, тромбоцитов, протромблекса (факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации). Коррекцию гипергликемии проводили внутривенным введением инсулина. Дополнительно, с момента поступления в клинику, больные занимались лечебной физкультурой.

Операция 45 пациентам (30.8%) выполнена в течение одних-двух суток после поступления. Остальные больные оперированы в сроки позже трех суток (от трех до 14 дней), что

связано с лечением декомпенсаций кровообращения, дыхания, диабета, энцефалопатии и подготовкой больного к операции.

Переломы шейки бедренной кости, субкапитальные и трансцервикальные, имели место у 119 (81.5%) пострадавших, базальные переломы получили 27 (18.5%) пациентов. Всем пациентам для эндопротезирования тазобедренного сустава применяли передненаружный доступ, позволяющий при минимальной травматизации и кровопотере быстро выйти на сустав, удалить поврежденные фрагменты и имплантировать эндопротез. Особое внимание обращали на максимальное сохранение тканей костных структур проксимального отдела бедра и вертлужной впадины. Тазовый компонент устанавливали плотно по общим правилам. В 30 (20.5%) случаях для удовлетворительной фиксации чашку укрепляли одним – тремя винтами. Вертельную область при ее повреждении и расколах дополнительно фиксировали проволоочными швами шесть раз, винтами – четыре раза, пластиной – в трех случаях. Серкляжные швы (один или два) на межвертельную область и верхнюю треть бедренной кости накладывали в 18 случаях для профилактики продольных расколов и фиксации имеющихся. Рану ушивали по обычным правилам, однако капсулу при доступе не иссекали, а рассекали продольно, прошивали, отводили, после имплантации и вправления эндопротеза листки капсулы ушивали наглухо. Этот прием, наряду с сохранением большого вертела, является профилактикой вывихов эндопротеза.

Средняя продолжительность операции составила 43.17 ± 12.44 минут, средняя операционная кровопотеря – 225.75 ± 30.75 мл. Дренаж в послеоперационной области не применяли.

В качестве имплантов во всех случаях использовали тотальные бесцементные эндопротезы тазобедренного сустава. Пара трения керамика–полиэтилен использовалась у 35 (24%) пациентов, у остальных 111 (76%) пациентов – металл–полиэтилен. Диаметр головки эндопротеза 32 мм применен у 98 (67%) пациентов, диаметр головки эндопротеза 36 мм – у 48 (33%) пациентов.

Операцию выполняли под комбинированной (спинномозговой с внутривенной седацией) анестезией. С учетом характера операции и сопутствующей патологии, обуславливающих высокий риск развития тромботических осложнений и нарушений со стороны системного и центрального кровообращения в послеоперационном периоде, все больные получали антитромботическую, антибактериальную и соответствующую корригирующую соматическую терапию. Обезболивание достигалось введением нестероидных противовоспалительных средств и антигистаминных препаратов, а также продленной эпидуральной блокадой у 57% больных, у 43% – илеофасциальным блоком. Для профилактики послеоперационного делирия применяли антиоксиданты, высококачественный уход, общение с медперсоналом и родственниками, охранительный режим, поддержание режима сна/бодрствования, минимизировали седацию.

Проводили раннюю активизацию, нутриционную поддержку и возобновление дооперационной базовой терапии. Продолжали инфузионную, восстановительную терапию. Больные, оперированные после трех суток с момента поступления, в раннем послеоперационном периоде сложнее вертикализировались, ходили на костылях и обслуживали себя, чем пациенты, оперированные в течение первых двух суток после травмы.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде – вывих головки эндопротеза сустава – были у восьми пациентов, часто это происходило при нарушении пациентом двигательного режима. У четырех пациентов вывихи вправлены, и в последующем при соблюдении охранительного режима не повторялись.

Вывихи в четырех случаях носили характер рецидивирующих, и дополнительное вмешательство (переустановка чашки эндопротеза, формирование антилюксационного барьера) не потребовалось. Во всех этих случаях имела место утрата фрагментов большого вертела, мышц и капсулы при выполнении первичной операции.

Дислокация чашки эндопротеза произошла у трех пациентов, вследствие чего потребовалось дополнительное вмешательство для переустановки чашки эндопротеза. Парез малоберцового нерва после операции был у одного пациента. Инфекционных осложнений, повлиявших на исход лечения, не было.

Осложнения гипостатического характера (пневмонии, динамическая кишечная непроходимость, нарушения мочеиспускания), имевшие место у 39 (26.7%) пациентов, практически во всех случаях отмечены при позднем начале хирургического лечения. Тромботические осложнения имели место у 13 (8.9%) пациентов пожилого возраста, тромбоэмболия ветвей легочной артерии с летальным исходом развилась у 2 (1.37%) пациентов, еще у двух пациентов – с благоприятным исходом.

Физическая реабилитация на раннем этапе после операции (1-й – 14-й день) включала вертикализацию пациента, вставание с кровати, сидение на ней, адаптацию к ходьбе с костылями или ходунками в пределах палаты. Двигательную активность и объем движений в оперированном суставе ограничивали по приведению, сгибанию и ротации.

Проводили контроль болевого и воспалительного синдрома, обострения коморбидной патологии, постгеморрагической анемии, профилактику тромботических осложнений.

Использовали лимфодренажные упражнения, пассивное восстановление объема движений в дистальных суставах конечности, в т.ч. пассивную механотерапию, изометрические упражнения, укрепление мышц верхних конечностей и спины, а также дыхательную гимнастику.

При отсутствии противопоказаний применяли физиотерапию, направленную на уменьшение отека, ускорение регенерации (магнитотерапия, массаж в электростатическом поле, криотерапия).

В последующие три – восемь недель после операции проводили расширение двигательного режима, обучение ходьбе по лестнице, использование динамических упражнений, направленных на улучшение тонуса мышц оперированной конечности, спины, тазового дна, ягодичной области. В этот период объем движений оперированного сустава должен быть увеличен, однако с теми же ограничениями по приведению, сгибанию и ротации.

Анализу отдаленных результатов были подвергнуты данные обследования 85 пациентов в срок от шести месяцев до пяти лет после операции. Клиническую оценку результатов лечения проводили по шкале Харриса для тазобедренного сустава. При этом хорошие и отличные результаты (более 80 баллов) отмечены у 43 (50%) пациентов, удовлетворительные (70–79 баллов) имели место у 38 (45.6%) больных и неудовлетворительные (менее 70 баллов) диагностированы у 4 (4.4%) пациентов.

Возрастные сопутствующие заболевания осложняют течение периоперационного периода и значительно увеличивают риск развития осложнений и неблагоприятного исхода. Однако современные методы предоперационной подготовки, анестезиологического пособия и ведения послеоперационного периода, ранняя комплексная реабилитация позволяют обеспечить максимально возможную безопасность пациентов старческого возраста и долгожителей.

Таким образом, эндопротезирование тазобедренного сустава при переломах шейки бедра у больных старческого возраста

является высокоэффективным методом лечения. Выполненное в ранние сроки эндопротезирование (на первые-вторые сутки после травмы) позволяет активизировать пострадавших, скорее адаптировать их к самостоятельной жизни, снизить летальность, достичь хорошего функционального результата лечения.

Литература

1. Минасов Б.Ш. и др. Сравнение результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с переломами шейки бедра и остеоартритом // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1. – С. 86. [Minasov B.Sh. et al. Comparison of the results of total hip arthroplasty in patients with femoral neck fractures and osteoarthritis // Modern Problems of Science and Education. – 2023. – No 1. – P. 86. In Russian].
2. Лазарев А.Ф. и др. Лечение переломов шейки бедра у пожилых пациентов // Хирургия повреждений, критические состояния. Спаси и сохрани. – 2017. – С. 141–143. [Lazarev A.F. et al. Treatment of femoral neck fractures in elderly patients // Surgery of injuries, critical conditions. Save and Preserve. – 2017. – P. 141–143. In Russian].
3. Пешехонов Э.В. и др. Применение моно- и биполярных эндопротезов при переломах шейки бедра в пожилом и старческом возрасте // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328. – № 3. – С. 58–60. [Peshekhonov E.V. et al. Application of mono- and bipolar endoprostheses in femoral neck fractures in the elderly and senile age // Military Medical Journal. – 2007. – V. 328. – No 3. – P. 58–60. In Russian].
4. Загородний Н.В. и др. Переломы проксимального отдела бедренной кости. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Zagorodny N.V. et al. Fractures of the proximal femur. – Moscow: GEOTAR-Media, 2020. In Russian].
5. Захарян Н.Г. Вывихи после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. – М.: ГОУ ВПО РУДН, 2008. [Zakharyan N.G. Dislocations after total hip arthroplasty. Moscow: State Educational Institution of Higher Professional Education RUDN University. – 2008. In Russian].
6. Бут-Гусаим А.Б. и др. Оптимизация методов реабилитации больных, перенесших операцию тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Лечебное дело. – 2008. – № 3. – С. 72–77. [But-Gusaim A.B. et al. Optimization of rehabilitation methods for patients who underwent total hip replacement surgery // General Medicine. – 2008. – No 3. – P. 72–77. In Russian].
7. Конева Е.С. и др. Опыт применения комплексной реабилитации у пожилых пациентов с сопутствующей патологией после операции тотального эндопротезирования коленных суставов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – Т. 91. – № 3. – С. 46–54. [Koneva E.S. et al. Experience in the application of complex rehabilitation in elderly patients with concomitant pathology after total knee joint endoprosthesis // Voprosy resorts, physiotherapy and physical therapy. – 2014. – V. 91. – No 3. – P. 46–54. In Russian].
8. Fischer H. et al. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options // European journal of medical research. – 2021. – V. 26. – P. 1–15.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ПОЛЯ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Л.Н. Будникова*, А.А. Бадалян, И.Н. Чернышева, Т.Н. Балашова, С.В. Журавлёв
ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

NEW POTENTIALS OF LOW-FREQUENCY ELECTROSTATIC FIELD IN MEDICAL REHABILITATION

L.N. Budnikova*, A.A. Badalyan, I.N. Chernysheva, T.N. Balashova, S.V. Zhuravlev
Clinical Hospital No. 1 of Department of President Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: Lbvcmk@gmail.com

Аннотация

В статье проведен обзор исследований по применению импульсного низкочастотного электростатического поля (ИНЭСП) при патологии органов опоры и движения, заболеваниях центральной и периферической нервной системы, лимфатической и венозной недостаточности. Даны основные технические характеристики используемых современных аппаратов для проведения ИНЭСП. Приведены собственные результаты по применению ИНЭСП с использованием аппарата Hivamat 200 Evident в медицинской реабилитации пациентов многопрофильного стационара.

Ключевые слова: импульсное низкочастотное электростатическое поле, ИНЭСП, Hivamat 200 Evident, физиотерапия, реабилитация.

Abstract

The authors have made a review of researches on the application of low-frequency pulsed electrostatic field (ELF-PEF) for pathologies in the locomotor system, in the central and peripheral nervous system as well as in case of lymphatic and venous insufficiency. Main technical characteristics of modern devices used for ELF-PEF sessions are given. The authors also present their experience in applying new device "Hivamat 200 Evident" for ELF-PEF sessions in medical rehabilitation of patients in a multidisciplinary hospital.

Keywords: low-frequency pulsed electrostatic field, ELF-PEF, Hivamat 200 Evident, physiotherapy, rehabilitation.

Ссылка для цитирования: Будникова Л.Н., Бадалян А.А., Чернышева И.Н., Балашова Т.Н., Журавлёв С.В. Новые возможности применения низкочастотного электростатического поля в медицинской реабилитации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 4: 138–142.

На сегодняшний день существует достаточное количество исследований по применению импульсного низкочастотного электростатического поля (ИНЭСП) в различных областях медицины. Использование низкочастотного электростатического поля было предложено в начале 80-х годов XX века с целью повышения эффективности процедур ручного массажа и дренажа лимфы. Немецкими учеными был разработан аппарат Hivamat-200, названный по аббревиатуре части слов в выражении: *hystologically variable manual lymph drainage technique* – тканевая подвижная ручная техника лимфодренажа [1–3]. Электростатическое поле, согласно эффекту Джонсона – Рабека, возникает между поверхностями тел терапевта и пациента. Действующим фактором метода являются сагиттальные возвратно-поступательные смещения подлежащих тканей тела пациента («глубокая осцилляция тканей»). При этом ткани тела пациента вибрируют в ритме заданной частоты (5–200 Гц) под действием электростатического поля. Глубокая резонансная вибрация в тканях способствует восстановлению эластичности, мобилизации отдельных волокон и слоев тканей, обеспечивая улучшение тканевого кровотока и кровоснабжения [4, 5].

В настоящее время для выполнения процедур низкочастотной электростатической терапии широко используются

отечественный аппарат «ЭЛГОС» (ООО НПФ «Реабилитационные технологии», Россия) и аппарат Hivamat 200 Evident («Хивамат 200 Эвидент») фирмы «Физиомед Электромедицин ГмбХ» (PHYSIOMED ELEKTROMEDIZIN AG), в стационарном и переносном вариантах исполнения. Несомненным является то, что по мере дальнейшего оснащения физиотерапевтических отделений, отделений медицинской реабилитации соответствующей аппаратурой будут расширяться перечень показаний к назначению данного метода физиотерапии и совершенствоваться методики его лечебного применения [5].

Следует отметить, что арсенал технических средств и методических приемов, которые сегодня используются в физиотерапии, достаточно велик, практически каждое открытие нового источника энергии приводило к успешным попыткам его использования в медицине [6].

По данным статведомства, в 2023 г. чаще всего причинами смертей россиян становились болезни системы кровообращения (43.8%). В эту категорию входят ишемия, цереброваскулярные заболевания и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Сосудистые заболевания головного мозга завершаются инвалидностью у 60–80% пациентов. Последствия ОНМК в структуре первичной инвалидности занимают первое место [7].

Комплексное лечение включает применение новых методов физиотерапии (ФТ) и лечебной физкультуры (ЛФК) у больных ОНМК, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), что крайне актуально. Общеизвестно, что эффективность восстановления нарушенных функций обуславливается своевременным началом реабилитационных мероприятий. В исследовательской работе М.О. Солодениной (2006) ИНЭСР применяли в раннем восстановительном лечении у больных с нарушением мозгового кровообращения в отделах ОНМК, с последствиями травмы головного мозга (с посттравматической энцефалопатией, наличием болевого синдрома, поражением периферических нервов, а также в целях коррекции астеноневротических нарушений). Глубокая осцилляция при ИНЭСР приводила к нормализации гемодинамических показателей, улучшению общего самочувствия пациентов, стиханию головных болей, восстановлению памяти и речи. В результате проведенного лечения ИНЭСР у больных ДЭ отмечалась положительная динамика функциональной активности головного мозга в виде нормализации активирующих и стабилизирующих механизмов с уменьшением явления десинхронизации, что подтверждалось результатами количественного анализа в виде достоверного роста относительных и абсолютных показателей, представленности альфа-ритма в затылочно-теменных отделах с уменьшением его асимметрии [8].

За прошедший период времени стойкий терапевтический эффект ИНЭСР доказан российскими и немецкими учеными при лечении фибромиалгии, при повреждениях ахиллова сухожилия, растяжениях и разрывах связок, фиброзных уплотнениях, болезни Зудека, разрывах мышечных волокон, гематомах, спортивных травмах, лимфедеме после радикальной мастэктомии, спастических параличах [9].

Глубокая осцилляция может применяться как при острых, так и при хронических процессах, значительно активируя регенерацию, ускоряя обменные реакции, что сокращает восстановительный период [1, 2, 6]. В результате лечения ИНЭСР у пациентов отделения травматологии и ортопедии отмечались выраженный противоотечный, обезболивающий и спазмолитический эффекты, улучшение трофико-регенераторных функций тканей, что способствовало быстрому купированию отеков, устранению гематом, сокращению сроков консолидации отломков и нормализации мышечного тонуса [10].

Научные данные о благоприятном влиянии ИНЭСР на тонус мышц, спазмолитическом, противоотечном, трофико-регенераторном действии, широком диапазоне дозирования обосновывают патогенетическую направленность применения данного физического фактора [11, 12].

В конце 2023 г. в отделение ФТО и ЛФК Волынской больницы поступил новый аппарат Hivamat 200 Evident. Целью работы является описание методического сопровождения по применению нового аппарата Hivamat 200 Evident и оценка эффективности лечения у пациентов многопрофильного стационара по данным литературы и собственным результатам.

В основе работы аппарата Hivamat 200 Evident лежит принцип воздействия на организм ИНЭСР высокой напряженности с возможностью изменения режима (соотношения длительности подаваемых импульсов и паузы), а также интенсивности воздействия. Электростатическое поле способствует появлению различной степени выраженности вибрации в тканях, распространяющейся на значительную глубину. Эти колебания (смещения) тканей, в зависимости от своей частоты, интенсивности и длительности способны оказы-

вать влияние на нервно-рецепторный аппарат, локально расположенные кровеносные и лимфатические сосуды, регулировать тонус мышц, воздействовать на функциональное состояние внутренних органов. Глубокая осцилляция оказывает влияние на микроциркуляцию в интерстициальной соединительной ткани. Под ее воздействием улучшается транспорт интерстициальной жидкости и ее компонентов (протеинов, продуктов клеточного обмена, нейротрансмиттеров и пр.) даже у пациентов с хронической патологией. При асептических воспалениях ускоряется рассасывание локальных отеков. Интерстициальные перегородки и промежутки остаются открытыми, что обеспечивает эффективный дренаж. Уменьшение застойных явлений в интерстиции и восстановление тканевого обмена в значительной степени улучшают их трофику [1–5, 9–13].

В основу выбора методики был положен клинический опыт применения ИНЭСР ведущих современных физиотерапевтов, существующие методики и учебное пособие ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» [13].

Методика лечебной физиотерапевтической процедуры при воздействии аппарата Hivamat 200 Evident включает два способа: с использованием специальных перчаток или электрода-аппликатора. Медицинская сестра по физиотерапии или врач-физиотерапевт выполняют движения руками по методике мануального воздействия на пораженную область тела либо размашистые поглаживания конечностей больного. Частота импульсов – 80–100 Гц, интенсивность – 60%, соотношение длительности импульса и паузы – 1 : 1 в течение 10–12 минут; с пятой процедуры частота – 20–30 Гц, интенсивность – 70%, соотношение импульса и паузы – 1 : 1 в течение 8–10 мин. Курс лечения – 10–12 процедур, проводимых ежедневно или через день.

При инсульте мы апробировали метод у восьми пациентов, начинали лечение на 5–7-й день от ОНМК на фоне общепринятой медикаментозной терапии, проводимой в стационаре. ИНЭСР проводили по методике мануального воздействия с помощью аппарата Hivamat 200 Evident, частота импульсов – 70 Гц, интенсивность – 50%, соотношение длительности импульса и паузы – 1 : 1 в течение 10–12 минут. Курс – 10–12 ежедневных процедур. Восемь пациентов разного возраста с ОНМК хорошо переносили процедуры низкочастотной электростатической терапии, проводимой в неврологическом отделении, отрицательных побочных реакций не наблюдалось ни во время проведения процедуры, ни после ее завершения. Глубокая осцилляция приводила к снижению артериального давления, увеличению объема слухового восприятия, стиханию головных болей, улучшению памяти и артикуляции речи, повышению настроения на выздоровление. ИНЭСР в большинстве случаев (шесть пациентов) сочетали с лазеротерапией. В динамике клинических наблюдений мы отметили более выраженную терапевтическую эффективность сочетанного применения ИНЭСР и лазеротерапии, чем наблюдали ранее при воздействии только лазеротерапии у пациентов данной категории. Так, под влиянием курса лазеротерапии в сочетании с ИНЭСР уже после третьей процедуры отмечалось уменьшение интенсивности головной боли, к середине курса появлялся стойкий настрой на выздоровление, а при применении только лазеротерапии эффект наблюдался лишь на пятый-шестой день.

В исследованиях [14–16] доказано благоприятное лечебное действие процедур ИНЭСР у пациентов с заболеваниями позвоночника. Использование низкочастотного электростатического поля у пациентов с корешковыми и рефлекторными син-

дромами остеохондроза позвоночника на различных уровнях осуществляли с целью снижения и купирования имеющегося болевого синдрома разной степени выраженности, нормализации мышечного тонуса, усиления трофических процессов.

В комплексной реабилитации таких больных применялась методика оказания лечебного воздействия ИНЭСП как в виде перчаточного способа, так и путем применения электрода-аппликатора. Последовательность элементов выполняемой методики заключалась в том, что вначале воздействуют паравerteбрально, а уже затем, в зависимости от локализации патологического процесса, на соответствующую сегментарную зону (шейно-воротниковая область, пояснично-крестцовая область) или межреберные промежутки. Процедуры начинали с использованием высоких частот (от 100 до 150–250 Гц) в течение 8–10 минут. К концу процедуры, в течение 5–8 минут частоту постепенно изменяли до 40–60 Гц. Курс лечения – 8–12–15 процедур, выполняемых ежедневно или через день. Лечебный эффект обоснованной персонализированной реабилитационной программы у 19 больных, проходивших лечение в нашем стационаре, приводил к купированию боли, снижению мышечного напряжения, восстановлению объема движений в пораженном позвоночном двигательном сегменте, повышению толерантности к физической нагрузке.

В контексте заявленного подхода преформированный лечебный фактор – ИНЭСП – при неврологической патологии имеет веские основания для использования в комплексном лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией [3, 16, 17]. Физиотерапевтический метод способствует усилению мозгового кровотока, регрессу клинко-неврологических симптомов, регуляции вегетативного статуса [17, 18].

В нашем отделении физиотерапии было пролечено девять пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, болезнью Паркинсона, синдромом беспокойных ног с разной выраженностью основных клинических проявлений. На основе собственных наблюдений отмечена хорошая переносимость лечебных процедур, позитивные изменения в психоэмоциональной сфере, уменьшение основных клинических проявлений заболевания (головокружение, тремор, тревожность), улучшение показателей мозговой гемодинамики, общего самочувствия пациентов, а также качества их жизни. Мы также нашли клиническое подтверждение положительного воздействия ИНЭСП в работе Е.Ю. Корнюхиной (2010) [16]. Воздействие проводили с помощью аппарата Hivamat 200 Evident на область шеи сзади с захватом воротниковой зоны с использованием приемов поглаживания при частоте 60–100 Гц с интенсивностью 80–90% и режимом воздействия 1 : 2 и 1 : 1. Применяли также встроенные программы аппарата, при этом общая продолжительность 10–12 процедур, назначаемых ежедневно или через день, составила 8–10 минут.

Самый значимый лечебный эффект от воздействия низкочастотного электростатического поля мы наблюдали у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в т.ч. у пациентов, перенесших оперативные вмешательства. В качестве иллюстраций приведены два клинических наблюдения, в обоих случаях больные были экстренно госпитализированы в стационар.

Клинический случай 1

Больная Ш., 83 года, диагноз: «Посттравматическая компрессионная невропатия лучевого нерва с грубым парезом правой кисти. Синдром длительного сдавливания. Жалобы на слабость и отечность правой кисти. Электронейрография по четырем – шести нервам: выраженное аксональное по-

ражение моторных и сенсорных волокон правого лучевого и локтевого нервов». Физиотерапевтическое лечение (ФТЛ): семь процедур ИНЭСП в сочетании с лазеротерапией. После второй процедуры отмечалось видимое противоотечное и регенеративное действие. Плановая госпитализация для проведения медицинской реабилитации (МР) через 1.5 месяца. Электронейрография по четырем – шести нервам: проведение импульса моторных и сенсорных волокон правого лучевого и локтевого нервов не нарушено.

Клинический случай 2

Больной Н., 38 лет, диагноз: «Последствия резаной раны правого локтевого сустава. Комбинированная контрактура правого локтевого сустава. Эпикондилит правой плечевой кости». Оперативный метод лечения: остановка кровотечения, шов плечевой артерии справа. Первичная хирургическая обработка раны. Шов срединного и лучевого нервов, шов плечелучевой мышцы. Посттравматическая невропатия правого локтевого сустава, лучевого и срединного нервов. Разрыв дистального сухожилия правого бицепса. Жалобы на боли, ограничение объема движений в правом локтевом суставе, слабость мышц правого предплечья, кисти. Локальный статус: отек правой кисти. Ограничение объема движений до качательных в правом локтевом суставе. ФТЛ: семь процедур ИНЭСП в сочетании с магнитотерапией, ЛФК. После третьей процедуры отмечалось видимое противоотечное и регенеративное действие. Через один месяц – плановая госпитализация для проведения МР. Локальный статус: пастьозность правой кисти. Ограничение объема движений в правом локтевом суставе: сгибание 90°, разгибание 175°. Вследствие усиления микрогемодинамики и метаболической активности происходит стимуляция репаративных процессов, нормализация трофики и тонуса мышц, улучшение физического функционирования.

Успех лечения стал возможен благодаря техническому оснащению стационара, слаженному и своевременному взаимодействию специалистов мультидисциплинарной бригады на разных этапах МР [19].

При деформирующем остеоартрозе, артрозе, растяжении связок суставов применяли лечебные процедуры с помощью аппарата Hivamat 200 Evident: начинали с воздействия на околосуставные ткани с высоких частот (90–200 Гц) в течение 4–6 минут, затем частоту осцилляций изменяли, параметры частоты импульсов уменьшали до 30–40 Гц и продолжали процедуру до 6–12 минут. Использовали специальные перчатки или электрод-аппликатор. Курс лечения составил 8–12 процедур ежедневно или через день. Курсовое ФТЛ получили 11 пациентов по данному профилю заболевания, использование низкочастотной электростатической терапии в реабилитационном процессе позволило достаточно быстро достигнуть обезболивающего и противоотечного эффекта, увеличить объем движений в суставе.

При хронической венозной недостаточности нижних конечностей ИНЭСП применяли с целью достижения противоотечного, обезболивающего эффекта, нормализации тонуса сосудов и мышц. В исследование вошли коморбидные пациенты (32 человека). Процедуры назначали на одну или обе конечности. Воздействие осуществляли двумя способами, выполняя размашистые поглаживания по ходу венозного оттока всей конечности с акцентом на зоны отеков, на каждую конечность в течение пяти минут с частотой 90–150 Гц, затем 5–7 минут с частотой 30–50 Гц. Курс лечения – 10–15 процедур ежедневно или через день. В процессе получения

процедур больные отмечали уменьшение отечности нижних конечностей, увеличение продолжительности ходьбы без боли. Д.В. Марков и соавт. (2007) также отмечали хороший клинический эффект ИНЭСП в лечении больных с диабетической полинейропатией нижних конечностей [20].

Включение в комплексную программу лечения больных при нейроциркуляторной дистонии по гипертензивному типу низкочастотной электростатической терапии оказывало корригирующее действие на систему микрогемодинамики. Пациенты принимали процедуры сидя, медицинская сестра при помощи ручных аппликаторов от аппарата Hivamat 200 Evident осуществляла воздействие на воротниковую область с частотой 60–100 Гц, интенсивностью 50–80% в течение 10 минут, курсом 10 процедур. МР получали коморбидные пациенты из разных профильных отделений, курс терапии закончили с улучшением 22 человека. В результате проведенной терапии было выявлено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления, что, вероятно, связано с нормализующим влиянием ИНЭСП на тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, коррекцией гемодинамических нарушений в системе сонных и позвоночных артерий.

Включение ИНЭСП в индивидуальную программу комплексной МР больных обеспечивало быстрое восстановление психоэмоционального статуса, а также улучшение в когнитивной сфере, что подтверждалось нейропсихологическими тестами и повышением качества жизни больных [17]. Рекомендации по лечению и реабилитации больных не всегда учитывают всех возможностей использования лечебных физических факторов, характеризующихся системным воздействием на организм и являющихся достаточно эффективными в профилактике и лечении различных заболеваний.

Разработанный метод физиотерапии с использованием ИНЭСП является высокоэффективным (82%), способствует снижению сроков пребывания в стационаре на 26%, а также служит эффективным методом профилактики развития ОНМК, предупреждая прогрессирование ДЭ, что подтверждается отдаленными результатами наблюдений [8].

При заболеваниях опорно-двигательного аппарата терапию ИНЭСП назначают с целью восстановления в возможных пределах физического статуса пациента, улучшения процессов регенерации тканей. Эффективность восстановления нарушенных функций зависит от своевременно начатых реабилитационных мероприятий.

Обсуждение

На основании вышеописанных проведенных исследований с указанием разработанных программ медицинской реабилитации отражена патогенетически обоснованная технология физиотерапии и восстановительной медицины. Все 47 пациентов в возрасте от 27 до 85 лет хорошо переносили процедуры низкочастотной электростатической терапии, отрицательных побочных реакций не отмечено ни во время процедур, ни после их окончания. У всех обследуемых выявлены значимые основные клинические проявления согласно выставленному клиническому диагнозу.

Актуальность ФТ и ЛФК в комплексной реабилитации стационарного этапа обусловлена их способностью ускорять сроки регресса клинических симптомов, уменьшать медикаментозную нагрузку, сокращать длительность стационарного лечения, что подтверждается результатами клинических исследований. Анализ результатов повторного обследования больных показал, что исчезновение или уменьшение болевого синдрома проис-

ходило у всех, но степень выраженности различалась в разных нозологических группах. Так, исчезновение болевого синдрома отмечено у 45%, а уменьшение – у 21% больных.

Анализ данных шкалы «самочувствие – активность – настроение» выявил одностороннюю динамику в группах, однако по ряду показателей наблюдали определенное преимущество комплексного лечения с включением низкочастотной электростатической терапии. Установлено, что назначение этого метода способствовало достоверному улучшению качества жизни пациентов (по данным опросника качества жизни SF-36) [8, 17].

Заключение

Анализ клинической эффективности и безопасности показал, что применение ИНЭСП и как отдельного метода, и в комбинации с лазеротерапией у пациентов, перенесших инсульт, по разработанной методике раннего начала реабилитационных мероприятий (пятый – седьмой день) является безопасным и эффективным вспомогательным методом в комплексной программе лечения больных ОНМК и ДЭ и способствует более полному регрессу клинической симптоматики при данной патологии.

Анализ литературы и результаты собственных наблюдений свидетельствуют об эффективности и безопасности ИНЭСП, возможности его применения в медицинской реабилитации пациентов с различными заболеваниями, что создает предпосылки для дальнейшего активного внедрения ИНЭСП в клиническую практику реабилитационных отделений медицинских организаций.

Литература

1. Разумов А.Н. и др. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля в педиатрии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96. – № 1. – С. 55–62. [Razumov A.N. et al. Application of pulsed low-frequency electrostatic field in pediatrics // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2019. – V. 96. – No 1. – P. 55–62. In Russian]. DOI: 10.17116/kurort20199601155.
2. Schönfelder G. et al. Nebenwirkungen nach brusterhaltender therapie des marmakarzinoms // Erste Ergebnisse mit Hivamat (histologisch variabel-manuelle Technik) // Gynäkol. prax. – 1991. – V. 15. – P. 109–122.
3. Bringezu G. et al. Das Verfahren HIVAMAT im Rahmen der Entstauungstherapie // Lehrbuch der Entstauungstherapie: Grundlagen, Beschreibung und Bewertung der Verfahren. – 2006. – P. 245–250.
4. Fistetto G. et al. Deep Oscillation: therapeutic-rehabilitative experiences with a new electrostatic device // Minerva medica. – 2011. – V. 102. – No 4. – P. 277–288.
5. Куликов А.Г. и др. Применение низкочастотного электростатического поля в клинической практике // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 195–209. [Kulikov A.G. et al. Application of low-frequency electrostatic field in clinical practice // Russian J. of physiotherapy, balneology and rehabilitation. – 2019. – V. 18. – No 3. – P. 195–209. In Russian]. DOI: 10.17816/1681-3456-2019-18-3-195-209
6. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: фундаментальные основы и клиническая практика // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – № 6. – С. 284–289. [Ponomarenko G.N. Physical and rehabilitation medicine:

- fundamental foundations and clinical practice // Russian J. of physiotherapy, balneology and rehabilitation. – 2016. – V. 15. – No 6. – P. 284–289. In Russian].
7. Скробова Е.А. и др. Вопросы выбора технологии физиотерапии при остром нарушении мозгового кровообращения у коморбидных больных на первом этапе реабилитации // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16. – № 2. – С. 19–25 [Skrobova E.A. et al. Issues of selecting a physical therapy technology in acute cerebral circulation disorder in patients with comorbidities at the first rehabilitation stage // Bulletin of Surgut State University. Medicine. – 2023. – V. 16. – No 2. – P. 19–25. In Russian]. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-19-25.
 8. Портнов В.В. и др. Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2008. – № 4. – С. 3–6. [Portnov V.V. et al. The use of a pulsed low-frequency electrostatic field in the combined treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy // Russian J. of physiotherapy, balneology and rehabilitation. – 2008. – No 4. – P. 3–6. In Russian].
 9. Гайгер Г. и др. Применение техники электростатического вибрационного массажа у пациентов с синдромом фибромиалгии // ЛФК и массаж. – 2011. – № 4. – С. 51–58. [Geiger G. et al. Application of electrostatic vibration massage technique in patients with fibromyalgia syndrome // Therapeutic Physical Education and Sports Medicine. – 2011. – No 4. – P. 51–58. In Russian].
 10. Разумов А.Н. и др. Импульсное низкочастотное электростатическое поле в раннем восстановительном лечении больных, оперированных по поводу вальгусной деформации I пальца стопы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 4. – С. 9–10. [Razumov A.N. et al. Pulsed low-frequency electrostatic field in the early rehabilitation treatment of patients operated for valgus deformity of the I toe of the foot // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2010. – No 4. – P. 9–10. In Russian].
 11. Хан М.А. и др. Немедикаментозные технологии медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93. – № 3. – С. 100–106. [Khan M.A. et al. Non-medicamentous technologies of medical rehabilitation of children with bronchial asthma // Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. – 2014. – V. 93. – No 3. – P. 100–106. In Russian].
 12. Иванова Д.А. и др. Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92. – № 4. – С. 30–35. [Ivanova D.A. et al. Pulsed low-frequency electrostatic field in the complex treatment of children with bronchial asthma // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2015. – V. 92. – No 4. – P. 30–35. In Russian].
 13. Куликов А.Г. и др. Применение низкочастотного электростатического поля в клинической практике: учебное пособие. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 44 с. [Kulikov A.G. et al. Application of low-frequency electrostatic field in clinical practice. – M., 2015. – 44 p. In Russian].
 14. Подгорная О.В. и др. Современные технологии физиотерапии и лечебной физкультуры на санаторно-курортном этапе медицинской реабилитации детей, оперированных по поводу сколиоза // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93. – № 2–2. – С. 125–126. [Podgornaya O.V. et al. Modern technologies of physiotherapy and physical therapy at the sanatorium-resort stage of medical rehabilitation of children operated for scoliosis // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2016. – V. 93. – No 2–2. – P. 125–126. In Russian].
 15. Зайцева Т.Н. и др. Сколиоз у детей: новые подходы к лечению и реабилитации // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94. – № 4. – С. 43–47. [Zaitseva T.N. et al. Scoliosis in children: new approaches to treatment and rehabilitation // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2017. – V. 94. – No 4. – P. 43–47. In Russian].
 16. Корнюхина Е.Ю. и др. Применение транскраниальной импульсной электростимуляции и переменного электростатического поля при лечении синдрома «беспокойных ног» у пациентов с болезнью Паркинсона // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 2. – С. 38–41. [Kornyukhina E.Yu. et al. Application of transcranial pulse electrostimulation and alternating electrostatic field in the treatment of restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2010. – No 2. – P. 38–41. In Russian].
 17. Турова Е.А. и др. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля для профилактики преждевременного старения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – Т. 6. – С. 9–11. [Turova E.A. et al. Application of pulsed low-frequency electrostatic field for the prevention of premature aging // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2012. – V. 6. – P. 9–11. In Russian].
 18. Бойко А.Н. и др. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 10–2. – С. 8–14. [Boyko A.N. et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Descriptive epidemiology on the example of the population of one of the districts of the city // C.C. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2013. – V. 113. – No 10–2. – P. 8–14. In Russian].
 19. Редько И.А. и др. Тяжелая сочетанная травма, осложнённая бактериальным менингитом и сепсисом // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 2. – С. 117–120. [Redko I.A. et al. Severe multitrauma complicated by bacterial meningitis and sepsis // Kremlin Medicine Journal. – 2024. – No 2. – P. 117–120. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/kdzh-9rae-h3k3.
 20. Марков Д.В. и др. Электростатическое поле в лечении больных с диабетической полинейропатией нижних конечностей // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2007. – № 4. – С. 41–43. [Markov D.V. et al. Electrostatic field in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy of the lower extremities // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2007. – No 4. – P. 41–43. In Russian].

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА СВЕТЛАНЫ АЛЕКСЕЕВНЫ ЧОРБИНСКОЙ – УЧИТЕЛЯ, КОЛЛЕГИ И ДРУГА (01.11.1950–20.10.2024)

20 октября 2024 г. после тяжелой болезни на 74-м году ушла из жизни блестящий врач-терапевт, гастроэнтеролог и геронтолог, прекрасный лектор и преподаватель, отзывчивый коллега и верный друг, заведующий кафедрой семейной медицины и терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист по семейной медицине и гериатрии Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Светлана Алексеевна ЧОРБИНСКАЯ.

Светлана Алексеевна родилась 1 ноября 1950 г. в Ленинграде в семье военного. В 1975 г. с отличием окончила 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем клиническую ординатуру по гастроэнтерологии на базе специализированной клиники гастроэнтерологии Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) при 4-м Главном управлении Минздрава СССР (4 ГУ) под руководством академика Всеволода Григорьевича Смагина. После окончания ординатуры Светлана Алексеевна Чорбинская работала в отделении гастроэнтерологии Центральной клинической больницы 4 ГУ, но вскоре вернулась в ЦНИЛ старшим лаборантом отдела реабилитации, где в 1983 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Этапно-восстановительное лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки». С 1985 г. Светлана Алексеевна Чорбинская работала на кафедре участкового врача – одной из первых кафедр системы дополнительного профессионального образования, созданных для подготовки участковых терапевтов, под руководством своего учителя – академика Владимира Сергеевича Гасилова, которым были заложены основы семейной медицины в советском и Российском здравоохранении. Долгие годы основной деятельностью кафедры было развитие и внедрение принципов семейной медицины в системе кремлевской медицины. Работая на кафедре участкового врача ФГБУ «Учебно-научного медицинского центра» УДП РФ, С.А. Чорбинская в 1997 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ишемической болезнью сердца: характер течения, особенности терапии и профилактики». А в 1999 г. приняла руководство кафедрой, которую в последующем переименовали в кафедру семейной медицины.

На протяжении многих лет основной деятельностью С.А. Чорбинской на кафедре было обучение и повышение квалификации участковых и семейных врачей: под ее руководством разработаны программы переподготовки и повышения квалификации врачей по терапии и тематического усовершенствования по геронтологии и гериатрии, а также по фармакотерапии заболеваний внутренних органов.

По инициативе Светланы Алексеевны на кафедре были организованы курсы клинической лабораторной диагностики (2008), психиатрии и психотерапии (2017), инфекционных болезней (2021) и педиатрии (2022).



Под руководством С.А. Чорбинской сотрудниками кафедры семейной медицины за последние 10 лет издано 24 монографии и практических руководства, 30 учебных и учебно-методических пособий, опубликовано более 400 научных статей и тезисов, сделано более 400 докладов на международных и национальных конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Из вышедших в последнее время изданий необходимо отметить «Основы клинической гериатрии» – практическое руководство под редакцией С.П. Миронова и А.Г. Арутюнова (2008), большой вклад в разработку концепции и в написание которого принадлежит профессору С.А. Чорбинской. Наряду с этим опубликовано «Руководство по геронтологии и гериатрии» под редакцией академика РАМН, профессора В.Н. Ярыгина и профессора А.С. Мелентьева (2007), один из разделов которого посвящен изолированной систолической артериальной гипертензии

и подготовлен профессором С.А. Чорбинской с соавторами. Неоценим вклад Светланы Алексеевны в работу системы образования и здравоохранения во время пандемии COVID-19: она организовала и подготовила один из первых в стране циклов лекций по лечению этого заболевания, на котором дистанционно уже в первые месяцы пандемии 2020 г. прошли обучение тысячи медиков, а в 2021 г. при ее непосредственном участии вышло учебное пособие «Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19» и «Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств, регистрируемых в период пандемии COVID-19». Под ее руководством были разработаны и в дальнейшем запатентованы модели прогнозирования вероятности наступления смерти у пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар на основе лабораторных и инструментальных исследований, и прогнозирования наступления смерти у больных COVID-19 в возрасте 60 лет и старше.

С.А. Чорбинская возглавляла кафедру семейной медицины на протяжении 25 лет, за это время на ней прошли профессиональную подготовку около 300 клинических ординаторов, более 1000 терапевтов и врачей общей практики. Все ее лекции, семинарские и практические занятия всегда высоко ценили обучающиеся.

Светлана Алексеевна стала идейным вдохновителем, руководителем и организатором Межрегиональной научно-практической конференции для терапевтов и семейных врачей «Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике», которая проводится дважды в год, и ежегодного конгресса с международным участием «Социально значимые заболевания. Вызовы XXI века», который отметил в 2024 г. свой пятилетний юбилей.

Светлана Алексеевна Чорбинская активно занималась внедрением достижений в области внутренних болезней, являясь постоянным участником, модератором и докладчиком на российских и международных научно-практических конференциях, симпозиумах и конгрессах. Она была членом Научного общества гастроэнтерологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Общества врачей общей практики и Европейского общества кардиологов. Входила в состав диссертационного и Ученого советов ФГБУ ДПО ЦГМА,

редакционной коллегии научно-практического журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник».

Свою педагогическую и научную деятельность профессор С.А. Чорбинская успешно совмещала с клинической работой, постоянно оказывала консультативно-диагностическую помощь пациентам с тяжелыми терапевтическими и гастроэнтерологическими заболеваниями, в т.ч. в рамках телемедицинских конференций, и регулярно участвовала в консилиумах, проводимых в клиничко-поликлиническом отделе ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ. На протяжении многих лет она являлась главным внештатным специалистом по гериатрии Медицинского центра и Главного медицинского управления УДП РФ.

За всю свою трудовую, клиническую, педагогическую и научную деятельность Светлана Алексеевна Чорбинская награждена медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), почетной грамотой Медицинского центра УД Президента РФ (2000), почетной грамотой УД Президента РФ (2008), памятным знаком «20 лет Управления делами Президента РФ» (2013), знаком отличия «За заслуги в области здравоохранения» УДП РФ (2018), почетной грамотой Президента РФ (2023).

Великолепный врач-терапевт, геронтолог и гастроэнтеролог, прекрасный организатор и руководитель кафедры семейной медицины, мудрый учитель и наставник, пылкий ученый-исследователь, верный и надежный товарищ Светлана Алексеевна неизменно привлекала к себе внимание окружающих. Высокий профессионализм, интеллигентность и принципиальность сочетались с ее прекрасными человеческими качествами – порядочностью и ответственностью, верностью слову, человеколюбием и добротой, мудростью при решении самых сложных вопросов.

Светлая память об этом выдающемся ЧЕЛОВЕКЕ навсегда сохранится в сердцах ее коллег, друзей, благодарных учеников и последователей.

Коллектив ФГБУ ДПО «Центральной государственной медицинской академии» УДП РФ, ФГБУ «Центральной клинической больницы с поликлиникой» УДП РФ и сотрудники других медицинских и санаторно-курортных организаций УДП РФ, поликлиники № 1 УДП РФ, редколлегия журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник» и коллектив кафедры семейной медицины и терапии приносят глубокие соболезнования родным и близким Светланы Алексеевны Чорбинской.